



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

(11) BR 112016016978-6 B1



(22) Data do Depósito: 21/01/2015

(45) Data de Concessão: 16/08/2022

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-[(3-AMINOOXETAN-3-IL)METIL-2-(1,1-DIOXO-3,5-DIIDRO-1,4-BENZOTIAZEPIN-4-IL)-6- METIL-QUINAZOLIN-4-AMINA

(51) Int.Cl.: C07D 417/14; C07D 305/06; A61P 31/14.

(30) Prioridade Unionista: 24/01/2014 CN PCT/CN2014/071331.

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(72) Inventor(es): JUNLI CHEN; YI REN; JIN SHE; LIN WANG; JIANHUA YU; GUOCAI ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT EP2015051066 de 21/01/2015

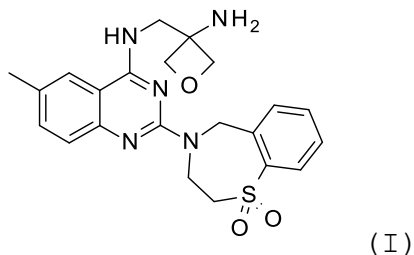
(87) Publicação PCT: WO 2015/110446 de 30/07/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/07/2016

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N - [(3 - AMINOOXETAN - 3 - IL)METIL-2 - (1,1 - DIOXO - 3,5 - DIIDRO - 1,4 - BENZOTIAZEPIN - 4 - IL) - 6 - METIL - QUINAZOLIN - 4 - AMINA. A presente invenção diz respeito a um novo processo para a preparação de um composto da fórmula (I) e sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis, que são úteis para profilaxia e tratamento de infecção por vírus sincicial respiratório (RSV) em mamíferos ou seres humanos.

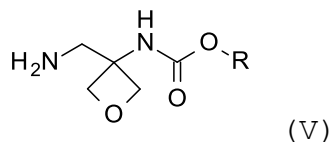
“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE N-[(3-AMINOOXETAN-3-IL)METIL-2-(1,1-DIOXO-3,5-DIIDRO-1,4-BENZOTIAZEPIN-4-IL)-6-METIL-QUINAZOLIN-4-AMINA”

[0001] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I):



e sais de adição farmacologicamente aceitáveis, que é útil para a profilaxia e tratamento da infecção pelo vírus sincicial respiratório (RSV), em mamífero ou ser humano.

[0002] Um outro aspecto da presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de um composto da fórmula (V):



[0003] em que R é C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcoxifenil-C_xH_{2x}- ou fenil-C_xH_{2x}-. Composto com a fórmula (V) é importante intermediário na síntese e fabricação de composto farmacologicamente ativo de fórmula (I) tal como descrito na patente de invenção, tal como descrito na patente WO2013020993 A1.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0004] A patente WO2013020993 A1 divulga abordagem sintética para se obter o composto de fórmula (I).

[0005] No entanto, de acordo com a abordagem sintética em patente WO2013020993 A1, a desproteção de um dos compostos intermediários, 3-(aminometil)-N,N-dibenzil-

oxetan-3-amina, para sintetizar o composto de fórmula (I), por hidrogenação com paládio sobre carbono conduzirá a emissão residual de metal pesado, o que não é adequado para a química do processo e o fabrico em larga escala. Além disso, um outro intermediário, terc-butil[(3-aminooxetan-3-il)metil]carbamato, para sintetizar o composto de fórmula (I) sofre de instabilidade como a amina primária.

[0006] Na presente invenção, uma abordagem sintética simples e eficaz é desenvolvido para sintetizar compostos de fórmula (I). Esta abordagem sintética pode ser aplicada em escala técnica e permite obter o produto com um bom rendimento, pureza desejada e forma estável sem usar catalisador de metal pesado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES

[0007] Tal como aqui utilizado, o termo "C₁₋₆alquila" significa um grupo alquila saturado, linear ou de cadeia ramificada contendo 1 a 6, particularmente 1 a 5 átomos de carbono, por exemplo, como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, 3-metilbutila, 1,1-dimetilpropila, n-hexila, 2-etilbutila e outros semelhantes. Determinados grupos "C₁₋₆alquila" é terc-butila e 1,1-dimetilpropila.

[0008] O termo "C_xH_{2x}" significa um grupo alquila saturado, de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono.

[0009] O termo "C₁₋₆alcoxi" significa um grupo C₁₋₆alquila-O-, em que o "C₁₋₆alquila" é como definido acima, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, 2 -butoxi, terc-butoxi e semelhantes. Determinados grupos "C₁₋₆alcoxila" são metoxi e etoxi e, mais particularmente metoxi.

[0010] O termo "C₁₋₆alcoxifenila" significa um

grupo fenila substituído por um grupo C₁₋₆alcoxila como definido acima, em posição orto, meta ou para. Grupo particular "C₁₋₆alcoxifenila" é 4-metoxifenila.

[0011] O termo "amino" refere-se a amina primária (-NH₂), secundária (-NH-) ou terciária ($\begin{matrix} & \diagup \\ -N & \\ & \diagdown \end{matrix}$).

[0012] O termo "hidroxi" refere-se ao grupo -OH.

[0013] O termo "HA" refere-se a ácidos orgânicos ou inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido p-toluenossulfônico, ácido oxálico, ácido p-nitrobenzóico, ácido salicílico e ácido 4-clorobenzóico e semelhantes.

[0014] O termo "sal de adição de ácido" refere-se a sais de adição de ácido convencionais que são formados a partir de ácidos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos apropriados. Os sais de adição de ácido incluem por exemplo os derivados de ácidos orgânicos ou inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, succínico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido p-toluenossulfônico, ácido oxálico, ácido p-nitrobenzóico, ácido salicílico e ácido 4-clorobenzóico e semelhantes.

Tabela 1 Abreviações

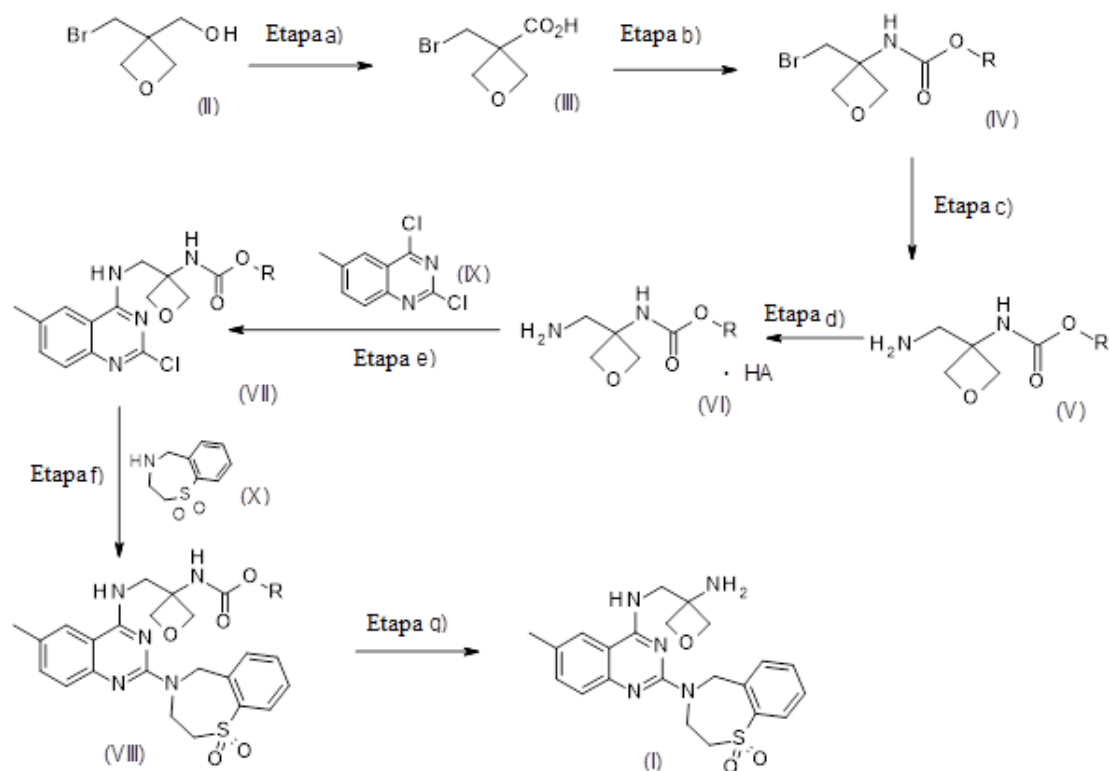
Ac ₂ O:	Anidrido acético
--------------------	------------------

AcOH:	Ácido acético
CD ₃ Cl-d ₃ :	Clorofórmio deuterado
DCM:	Diclorometano
DMF:	Dimetilformamida
DMSO-d ₆ :	Dimetilsulfóxido deuterado
DPPA:	difenilfosforil azida
EtOAc:	Acetato de etila
EtOH:	Etanol
HPLC:	Cromatografia líquida de alto desempenho
hr ou hrs:	Hora ou horas
Hz:	Hertz
kg:	Quilograma
L:	Litro
METHANOL-d ₄ :	Metanol deuterado
MHz:	Megahertz
mins:	Minutos
mmol:	Milimol
MS (ESI):	Espectroscopia de massa (ionização por pulverização de elétron)

MTBE:	metil tert-butil eter
NaOH:	Hidróxido de sódio
NMM:	4-metilmorfolina
NMR:	Ressonância magnética nuclear
obsd.:	Observado
sat.	Saturado
TEA:	Trietilamina
TEMPO:	2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxi
TFA:	Ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano

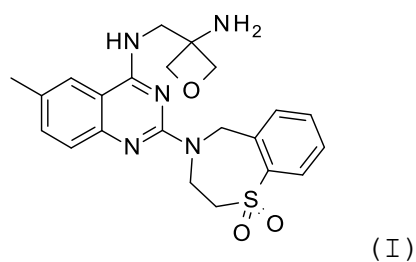
[0015] Os problemas em WO2013020993 A1 são resolvidos de acordo com a presente invenção por um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) mostrado no Esquema 1:

Esquema 1



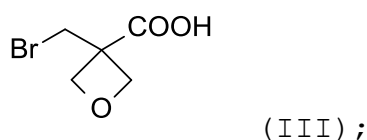
em que R é C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcoxifenil-C_xH_{2x}- ou fenil-C_xH_{2x}-.

[0016] A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I):

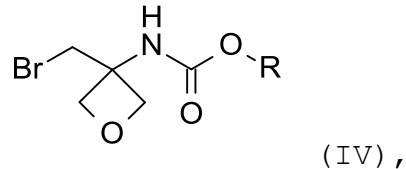


e sais de adição farmacologicamente aceitável, compreendendo as etapas seguintes:

[0017] etapa a) oxidação de [3- (bromometil) oxetan-3-il] metanol de fórmula (II) para formar um composto de fórmula (III),

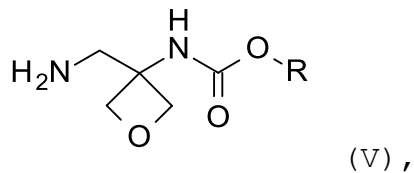


[0018] etapa b) conversão do grupo carboxila de um composto de fórmula (III) para carbamato para formar um composto de fórmula (IV)



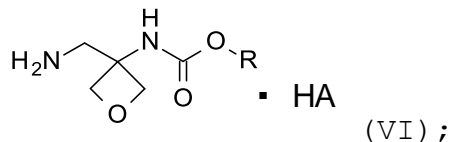
[0019] em que R é C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcoxifenil-C_xH_{2x}- ou fenil-C_xH_{2x}-;

[0020] etapa c) aminação de um composto de fórmula (IV) para formar um composto de fórmula (V)



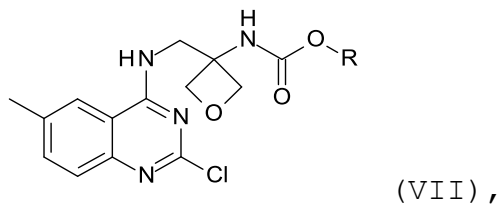
[0021] em que R é como definido acima;

[0022] Etapa d) formação de um sal de um composto de fórmula (V) com um ácido para formar um composto de fórmula (VI)



[0023] em que R é como definido acima;

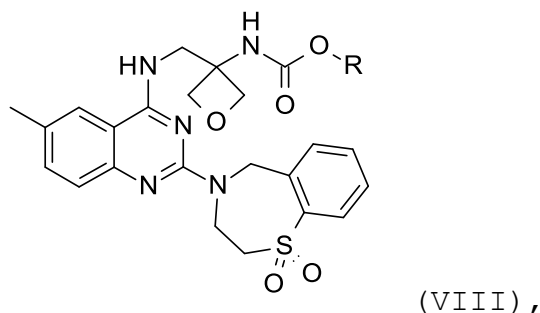
[0024] etapa e) reação de substituição de um composto de fórmula (VI) com um composto de fórmula (IX) para dar um composto de fórmula (VII)



[0025] em que R é como definido acima;

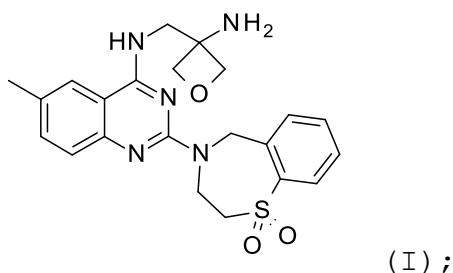
[0026] etapa f) reação de substituição de um composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (X)

para dar um composto de fórmula (VIII)



[0027] em que R é como definido acima;

[0028] etapa g) compreende a desproteção de um composto de fórmula (VIII) para dar um composto de fórmula (I)



[0029] e, se necessário, formar um sal de adição farmacologicamente aceitável.

[0030] As etapas do processo de síntese (a), (b) e (c) resultam no composto de fórmula (V), que é novo e é um outro aspecto importante da presente invenção.

[0031] Uma descrição detalhada da presente invenção de etapas do processo é como a seguir:

[0032] etapa a) compreende a preparação de ácido carboxílico de fórmula (III) por oxidação de [3-(bromometil) oxetan-3-il]metanol de fórmula (II)

[0033] Esta reação é realizada com um oxidante, a uma temperatura de reação entre 0 °C e 100 °C, particularmente entre 15 °C a 25 °C. A ordem de adição dos reagentes pode ser compelido por conveniência.

[0034] A reação pode ser conduzida em vários solventes, em particular, o solvente da reação é água,

acetonitrila, diclorometano, acetato de etila ou acetato de isopropila; ou um co-solvente que é uma mistura de dois ou mais tipos de solventes selecionados entre água, acetonitrila, diclorometano, acetato de etila e acetato de isopropila. Mais solvente particular é um co-solvente de água e acetonitrila.

[0035] O oxidante utilizado nesta reação é o hipoclorito de sódio, permanganato de potássio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí ou clorocromato de piridínio; ou um co-oxidante, que é uma mistura de dois ou mais tipos de oxidantes selecionados a partir de hipoclorito de sódio, permanganato de potássio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí e clorocromato de piridínio. Nomeadamente oxidante é um co-oxidante de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxí e hipoclorito de sódio. A reação de oxidação é, como uma regra terminou após 1 a 24 horas, em particular 4 a 6 horas.

[0036] etapa b) compreende a conversão do ácido carboxílico de fórmula (III) para carbamato de fórmula (IV) por meio de rearranjo de Curtius.

[0037] A reação é realizada com um reagente azida e uma base em um solvente orgânico e seguindo-se a adição de um álcool na gama de temperaturas de 0 °C e 100 °C, especialmente 80 °C.

[0038] Nesta etapa, um composto de fórmula (III) é misturada com um reagente de azida, a azida de difenilfosforila em particular, e uma base em um solvente orgânico para formar um intermediário 3-(bromometil)-3-isocianato-oxetano ativo, que pode ser ainda convertido em carbamatos da fórmula (IV) por adição de vários álcoois.

[0039] A base utilizada nesta reação é a trietilamina, diisopropiletilamina ou 4-metil morfolina, mais particularmente, 4-metilmorfolina.

[0040] A reação pode ser realizada em muitos

solventes orgânicos. Em particular, o solvente usado nesta etapa b) é o acetonitrila, tolueno, clorobenzeno, diclorometano. Mais em particular solvente é tolueno.

[0041] A temperatura de reação situa-se na faixa de 0 °C e 100 °C, especialmente 80 °C.

[0042] Tipicamente, o álcool usado na etapa b) é terc-butanol, 2-metil-2-butanol, álcool benzílico ou 4-metoxifenilmetanol, particularmente 4-metoxifenilmetanol.

[0043] etapa c) compreende a aminação do composto de fórmula (IV) para formar um composto amino de fórmula (V).

[0044] A reação é realizada com um agente de aminação, a gama de temperatura de reação de 0 °C e 60 °C, particularmente na faixa de 25 °C e 30 °C.

[0045] A fim de formar uma amina primária, o composto de fórmula (IV) e um reagente de aminação, particularmente amoníaco líquido, são introduzidos em uma autoclave para dar o composto de fórmula (V).

[0046] A temperatura de reação situa-se em regra na gama de 0 °C e 60 °C, particularmente na raiva de 25 °C e 30 °C.

[0047] A reação é geralmente terminada após 1 a 24 horas, em particular de 8 horas.

[0048] etapa d) compreende a formação de sal de um composto de fórmula (V) com um ácido para formar um composto de fórmula (VI).

[0049] O ácido usado nesta reação inclui vários ácidos orgânicos e inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, succínico, ácido metanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido p-toluenossulfônico, ácido oxálico, ácido

p-nitrobenzóico, ácido salicílico e ácido 4-clorobenzóico e semelhantes, mais particularmente, ácido 4-clorobenzóico.

[0050] etapa e) compreende a reação de substituição de um composto de fórmula (VI) com um composto de fórmula (IX) para dar um composto de fórmula (VII).

[0051] A reação pode ser realizada em um solvente orgânico. Em particular, a reação é realizada em tetra-hidrofurano, 2-metiltetra-hidrofurano ou acetonitrila, mais particularmente em tetra-hidrofurano.

[0052] A faixa de temperatura de reação particular é entre 10 °C e 30 °C.

[0053] etapa f) compreende a reação de substituição de um composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (X) para dar um composto de fórmula (VIII). Esta reação é realizada em um solvente orgânico com um catalisador ácido na gama de temperatura entre 0 °C e 100 °C, particularmente entre 60 °C e 80 °C.

[0054] A reação é realizada em um solvente orgânico. Em particular, a reação é realizada em tetra-hidrofurano, 2-metiltetra-hidrofurano, acetonitrila, tolueno, metanol, etanol ou iso-propanol, mais particularmente, em etanol.

[0055] Catalisador ácido utilizado na reação é o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico ou cloreto de amônio, cloreto de amônio é particularmente.

[0056] etapa g) compreende a desproteção de um composto de fórmula (VIII) para dar um composto de fórmula (I). A reação é realizada em um solvente orgânico, com ácido na gama de temperatura entre 0 °C e 100 °C, particularmente entre 10 °C e 40 °C.

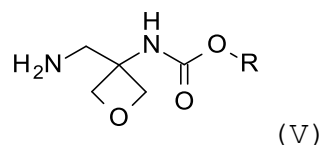
[0057] O solvente orgânico utilizado na reação é o diclorometano, acetato de etila, acetato de isopropila,

tetra-hidrofurano ou dioxano, em particular o diclorometano.

[0058] O ácido utilizado na reação é o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanossulfônico ou ácido trifluoroacético, em particular é ou ácido trifluoroacético.

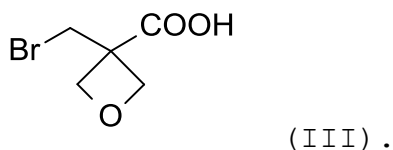
[0059] A invenção é ainda ilustrada pelos exemplos seguintes que não devem ser interpretados como limitando a invenção no escopo se os procedimentos específicos aqui descritos.

[0060] Esta invenção refere-se ainda a um composto de fórmula (V):



[0061] em que R é C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcoxifenil-C_xH_{2x}- ou fenil-C_xH_{2x}-.

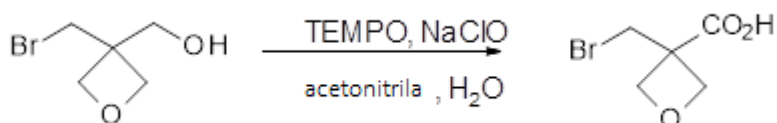
[0062] Esta invenção é também se relaciona com um composto de fórmula (III):



EXEMPLOS

[0063] Exemplo 1

[0064] Preparação de ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico:

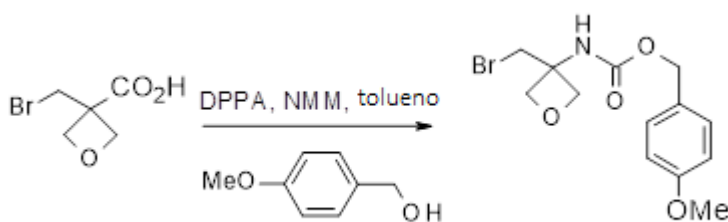


[0065] Para um balão de 100 ml foi carregado

com [3- (bromometil)oxetan-3-il]metanol (17,3 g, 9,6 mmol), seguida com 25 ml de água e 5,3 mL de acetonitrila e TEMPO (153 mg, 0,96 mmol). A mistura foi resfriada a 10 °C. 15,3 g de hipoclorito de sódio (14%) foi adicionada ao longo de 10 min com a temperatura interna mantida entre 15 °C e 20 °C. A reação foi agitada à temperatura ambiente até [3- (bromometil) oxetan-3-il] metanol, foi consumido, conforme verificado por HPLC. A mistura resultante foi ajustada para pH 8-9 e extraiu-se com 20 mL de EtOAc duas vezes. A camada aquosa foi ajustada para pH 1-2 com uma solução aquosa de H2SO4 5N e extraiu-se com diclorometano. Depois da remoção de diclorometano, obteve-se 3- (bromometil) oxetano ácido-3-carboxílico. MS Obsd.(ESI⁺) [(M+H)⁺] 194. 1H NMR (400 MHz, metanol-d4) d ppm, 9,40-9,90 (s, 1 H), 5,00-5,02 (d, J = 6,8 Hz, 2 H) , 4,56-4,57 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,97 (s, 2 H)

[0066] Exemplo 2

[0067] Preparação de (4-metoxifenil)metil N-[3- (bromometil) oxetan-3-il]carbamato



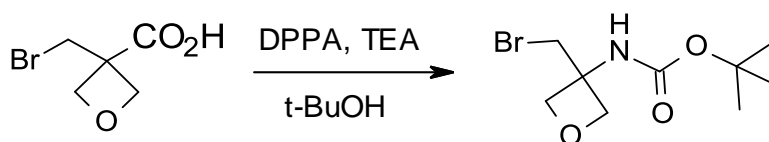
[0068] Para um reator 1 foi carregado com ácido 3-(bromometil)oxetano-3-carboxílico (1,2 kg, 6.15mol) seguido por 6,4 kg de tolueno. A mistura de reação foi resfriada até 5 °C. Em seguida, NMM (0,72 kg, 7,12mol) foi adicionado a esta mistura reacional lentamente. Após a adição, a solução foi agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente.

[0069] Para o reator 2 foi carregado azida de

difenilfosforila (1,76 kg, 6,39mol) seguido por 3,2 kg de tolueno. A mistura foi aquecida a 80 °C. Solução em Reator 1was adicionado ao reator gota a gota 2. Após a adição, a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos a 80 °C. À mistura de reação foi, em seguida, adicionou-se 4-metoxifenilmetanol (0,82 kg, 5.94mol) em 1,58 kg de tolueno solução lentamente. Após a adição, a mistura reacional foi deixada a manter durante 75 minutos a 80 °C. A reação foi monitorada utilizando HPLC. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, e foi lavada com 6,0 kg de água, solução aquosa de carbonato de sódio a 4% 6,24 kg e 3,0 kg de água sequencialmente. A fase orgânica foi concentrada até à secura sob pressão reduzida e o resíduo foi recristalizado em n-heptano/etanol. A suspensão foi separada por centrifugação e o bolo úmido foi lavado com 1 kg de n-heptano. O bolo úmido foi seco sob forno de vácuo durante 24 horas para se obter o composto em epígrafe 1,46 kg, rendimento de 72%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 330. ¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl-D₃) d ppm 7,30-7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91-6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,70-4,72 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,51-4,53 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

[0070] Exemplo 3

[0071] Preparação de terc-butil N-[oxetan-3-il-3-(bromometil)]carbamato

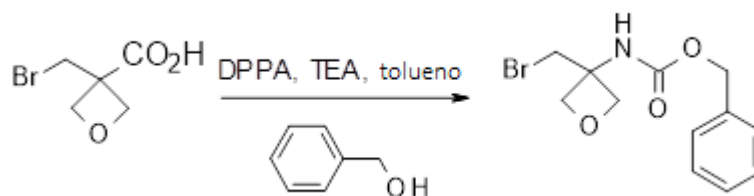


[0072] Para um frasco de 50 ml foi carregado 3- (bromometil) oxetano ácido-3-carboxílico (2,0 g, 10,3 mmol) seguido por 20 mL de t-butanol anidro. A mistura de reação foi resfriada até 5 °C. Em seguida, foi adicionado

TEA (1,1 g, 11,3 mmol). Após a adição, DPPA (3,1 g, 10,8 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi submetida a refluxo durante a noite. A fase orgânica foi então concentrada até à secura sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em 30 ml de EtOAc. A fase orgânica foi lavada com 10 mL de solução de Na₂CO₃ e 10 ml de salmoura. Após a remoção dos solventes, terc-butil-N-[3-(bromometil)oxetan-3-il] carbamato foi obtido.

[0073] Exemplo 4

[0074] Preparação de N- [3- (bromometil) oxetan-3-il] carbamato

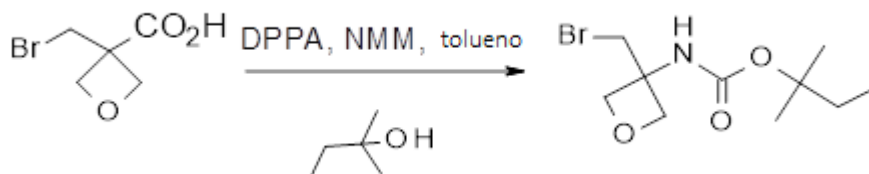


[0075] Para um balão de 100 ml foi carregado 3- (bromometil) oxetano ácido-3-carboxílico (5,0 g, 25,6 mmol) seguido por 50 mL de tolueno anidro. Em seguida, foi adicionado TEA (2,87 g, 28,2 mmol). Após a adição de TEA, DPPA (7,64 g, 26,9 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi aquecida a 65 °C -70 °C durante 1 hora. À mistura de reação foi, em seguida, adicionado álcool benzílico (4,2 g, 38,4 mmol) e aqueceu-se a 80 °C durante 2 horas. A mistura resultante foi resfriada até à temperatura ambiente e diluída com 50 ml de EtOAc. A mistura de reação foi lavada com 30 mL de água, 30 mL de 10% de solução aquosa de Na₂CO₃ e 30 ml de salmoura. A fase orgânica foi concentrada para remover a maior parte dos solventes sob pressão reduzida, e 15 ml de heptano foi adicionado. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas e foi separado por filtração. O bolo úmido foi seco sob forno de vácuo para se obter 4,95 g de N-[3-

(bromometil) oxetan-3-il] carbamato.

[0076] Exemplo 5

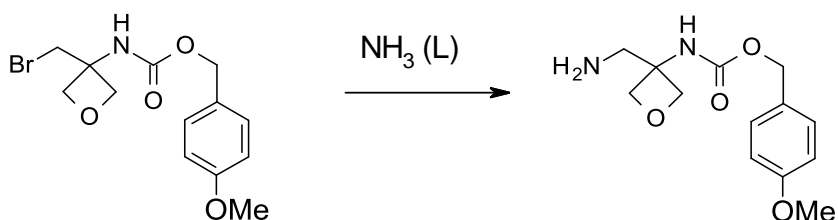
[0077] Preparação de 1,1-dimetilpropil-N-[oxetan-3-il-3-(bromometil)] carbamato



[0078] Para um balão de 250 ml foi carregado 3-(bromometil) oxetano ácido-3-carboxílico (20,4 g, 100 mmol) seguido por 120 mL de tolueno anidro. NMM (12,1 g, 120 mmol) foi adicionado ao longo de 10 min. Após a adição, DPPA (30,3 g, 110 mmol) em 80 ml de tolueno foi adicionada ao longo de 30 min. A mistura foi aquecida a 80 °C-85 °C durante 40 min. À mistura de reação foi, em seguida, adicionado álcool t-amílico (44 g, 150 mmol) e aqueceu-se a 80 °C durante 3 horas. A mistura resultante foi resfriada até à temperatura ambiente e foi lavada com 100 mL de água, 30 mL de 10% de solução aquosa de Na₂CO₃ e 30 ml de salmoura. A fase orgânica foi concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash. O produto foi suspenso em heptano. Após filtração e secagem, 12,3 g de 1,1-dimetilpropil N-3-(bromometil)oxetan-3-il] carbamato foi obtido.

[0079] Exemplo 6

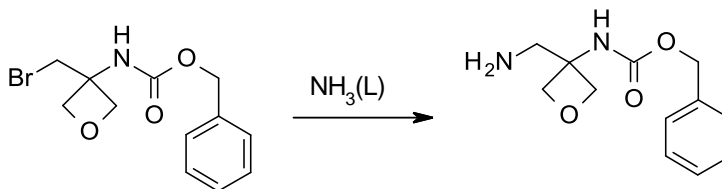
[0080] Preparação de (4-metoxifenil)metil N-[3-(bromometil)oxetan-3-il] carbamato



[0081] Para uma autoclave de 10 L foi carregado (4-metoxifenil)metil N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato (1,1 kg, 3.33mol) e 5,5 L de amoníaco líquido. A mistura de reação foi agitada a 25 °C -30 °C durante 8 horas. Em seguida, a amônia foi lançada com cuidado. Ao resíduo adicionou-se 5,5 L de 2-metiltetra-hidrofurano. A mistura foi transferida para um funil de separação. À mistura foi, em seguida, adicionado 1,1 L de NaOH a 3N solução. A fase aquosa foi extraída com 4,4 L de 2-metiltetra-hidrofurano. A fase orgânica combinada foi lavada com 1,1 L de NaCl saturado solução aquosa duas vezes. Após separação de fases, a fase orgânica foi concentrada sob vácuo até cerca de 1L. O resíduo em bruto foi utilizado diretamente sem purificação adicional.

[0082] Exemplo 7

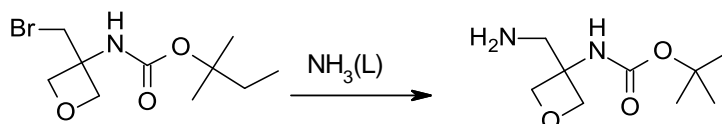
[0083] Preparação de (4-metoxifenil)metil N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato



[0084] O composto do título é preparado em analogia com o Exemplo 6, utilizando N-[3-(bromometil)oxetan-3-il] carbamato de metila, que é preparada no Exemplo 4, em vez de (4-metoxifenil) metil N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato,

[0085] Exemplo 8

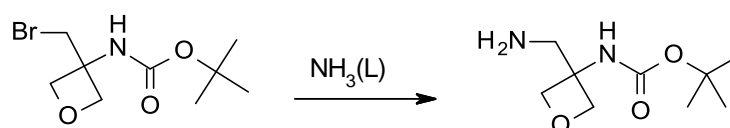
[0086] Preparação de 1,1-dimetilpropila N-[oxetan-3-il-3-(aminometil)] carbamato



[0087] O composto do título é preparado em analogia com o Exemplo 6, utilizando 1,1-dimetilpropila N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato, que é preparada no Exemplo 5, em vez de (4-metoxifenil) metil N-[3-(bromometil) oxetan-3-il] carbamato.

[0088] Exemplo 9

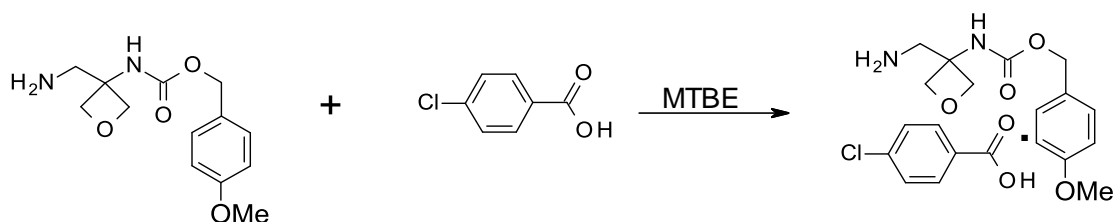
[0089] Preparação de terc-butil N-[oxetan-3-il-3-(aminometil)]carbamato



[0090] O composto do título é preparado em analogia com o Exemplo 6, utilizando terc-butil-N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato, que é preparada no Exemplo 3, em vez de (4-metoxifenil) metil N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato.

[0091] Exemplo 10

[0092] Preparação de sal de ácido (4-metoxifenil) metil N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato 4-clorobenzóico

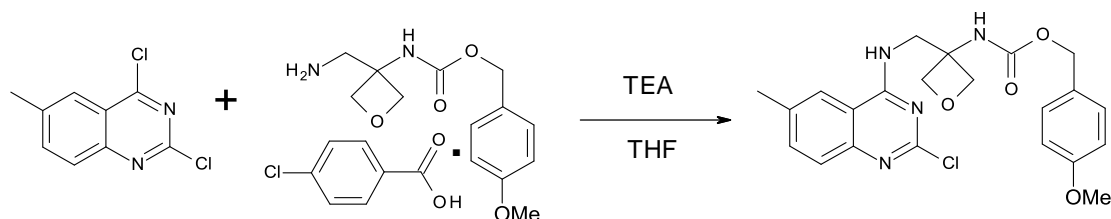


[0093] Para o resíduo a partir do Exemplo 6 foi, em seguida, adicionado ácido 4-clorobenzóico (420g, 2.68mol) e 2 L de MTBE. A mistura foi agitada a 15 °C-25 °C durante 14 horas. A filtração sob vácuo para recolher o sólido e o bolo úmido foi lavado com 1 L de MTBE. O bolo úmido foi seco sob forno de vácuo durante 24 horas para dar 0,81 kg de sal desejado com um rendimento de 57,5%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm

8,32 (s, 1H), 7,88-7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42-7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90-6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,54-4,56 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,44-4,45 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,19 (s, 2H).

[0094] Exemplo 11

[0095] Preparação de (4-metoxifenil)metil N-[3-[[2-cloro-6-metil-quinazolin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il]carbamato



[0096] Para um reator de 250 L revestido de vidro foi carregado sal de ácido (4-metoxifenil)metil N-[3-(bromometil)oxetan-3-il]carbamato 4-clorobenzóico (8,1 kg, 19.2mol) e 61,6 kg de tetra-hidrofurano. Para a solução foi, em seguida, adicionou-se TEA (5,9 kg, 58.3mol). A mistura foi então resfriada a 10 °C -15 °C. À mistura foi então adicionada 2,4-dicloro-6-metil-quinazolina (3,99 kg, 18.7mol) enquanto a temperatura da reação de controlo a 10 °C-30 °C. A mistura de reação foi então agitada a 22 °C-27 °C durante 20 horas. HPLC foi usada para controlar a reação. Após a conclusão da reação, a mistura reacional foi concentrada em vácuo abaixo de 40 °C a mais de 24,3-32,4L 3,5 horas enquanto se mantinha a temperatura do banho a 15 °C-25 °C. Ao resíduo foi então adicionado 80,2 kg de água de mais de 100 minutos. A mistura foi agitada a 15 °C-25 °C durante 3,5 horas. A suspensão foi separada através de centrifugação e lavou-se com 48 kg de água em quatro porções ao longo de 50 min para se obter 23,6 kg molhado (4-metoxifenil)metil N-[3-[[2-cloro-6-metil-quinazolin-4-

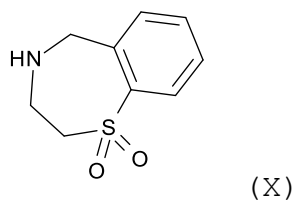
il) amino]metil]oxetan-3-il]carbamato.

[0097] Para um reator de 250 L revestido a vidro foi carregado 23,6 kg úmido (4-metoxifenil)metil N-[3-[[[2-cloro-6-metil-quinazolin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il]carbamato, 24,0 kg 7,0 kg de MTBE e acetato de etila. A mistura foi agitada a 15 °C-25 °C durante 2,5 horas. A suspensão foi separada por centrifugação e lavou-se com MTBE 6,0 kg. O bolo úmido foi seco sob forno a vácuo a 38 °C - 42 °C sob uma corrente de nitrogênio durante 3 horas e, em seguida, 40 °C - 52 °C durante 17 horas para dar 7,9 kg composto do título com um rendimento de 92%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 443. 1 H-RMN (400 Hz, DMSO-d6) d ppm 8,67-8,69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,26-7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88-6,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,62-4,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,51-4,53 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,07-4,09 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

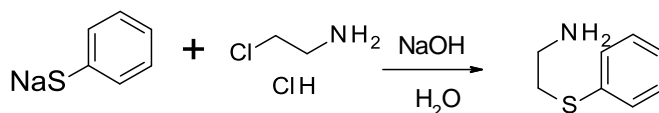
[0098] Exemplo 12

[0099] Preparação de (4-metoxifenil) metil N-[3-[[[2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotiazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato.

[0100] Preparação de intermediário fórmula (X): 2,3,4,5-Tetra-hidro-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido:



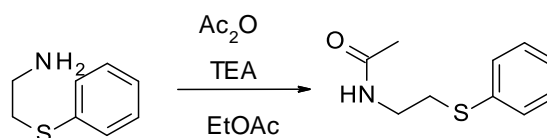
[0101] Etapa 1: Preparação de 2-phenylsulfanylethanamine:



[0102] Para um reator foi carregado 56,1 kg de

água, seguida de NaOH (7,0 kg, 175 mol). Iniciar o agitador mecânico até que todo o NaOH dissolvido para formar uma solução. Resfria-se a solução para 25 °C e à solução foi adicionado tiofenóxido de sódio (50,7 kg, solução aquosa) e cloridrato de 2-cloroetilamina (17,7 kg, 153 mol). A mistura foi agitada a 25 °C durante 15 horas. HPLC foi usada para controlar a reação. Após a conclusão da reação, a mistura reacional foi extraída com 61,1 kg de EtOAc duas vezes. A fase orgânica combinada foi concentrada para cerca de 92 L e utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0103] Etapa 2: Preparação de N- (2-fenilsulfaniletil) acetamida:

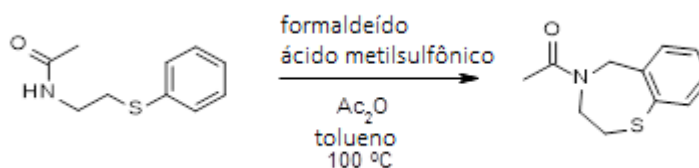


[0104] O resíduo da última etapa foi aquecido a 45 °C e à solução adicionou-se lentamente AcOH (14,0 kg, 233 mol) enquanto se controla a temperatura da reação abaixo de 60 °C. A reação foi monitorizada por HPLC. Após a conclusão da reação, a solução foi resfriada a 45 °C e concentrou-se sob vácuo para remover 55 L de EtOAc. A mistura foi então resfriada até abaixo de 25 °C e à solução foi adicionado lentamente 62,0 kg de n-heptano. Após a adição, a suspensão foi resfriada a 0 °C e mantida durante 1 hora. O sólido foi recolhido por centrifugação.

[0105] O bolo úmido foi seco sob forno de vácuo durante 22 horas para dar 22,2 kg de N- (2-fenilsulfaniletil) -acetamida com um rendimento de 74%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 196. 1H NMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (s, 1H), 7,18-7,40 (m, 5H), 3,21-3,26 (m, 2H), 2,99-3,03 (m, 2H), 1,80 (s, 3H).

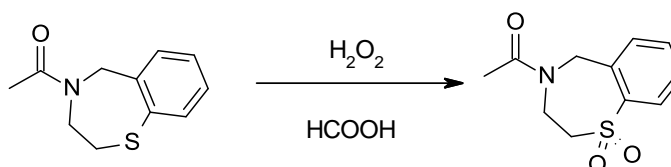
[0106] Etapa 3: Preparação de 1- (3,5-di-

hidro-2H-1,4-benzotiazepin-4-il)etanona:



[0107] Para um reator foi carregado N- (2-fenilsulfaniletil) acetamida (22,2 kg, 114 mol) e 124,7 kg de tolueno. À solução foi em seguida adicionado paraformaldeído (2,1 kg, 70 mol), ácido metilsulfônico (10,9 kg, 113 mol) e Ac₂O (14,0 kg, 137 mol). A mistura de reação foi aquecida a 75 °C-80 °C e o reator foi então carregado paraformaldeído (4,9 kg, 163 mol) em porções enquanto a temperatura de reação de controlo inferior a 80 °C. Após a adição, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C-105 °C e mantida durante 1 hora. A reação foi monitorizada por HPLC. Após a conclusão da reação, a mistura de reação foi resfriada até 30 °C e o reator foi adicionado 71,1 kg de água. A separação de fases e a solução orgânica foi lavada com 63,1 kg de solução aquosa de NaHCO₃ saturada seguido por 63,1 kg de uma solução de salmoura. A fase orgânica foi então concentrada sob vácuo para remover todo o solvente orgânico e o resíduo foi utilizado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

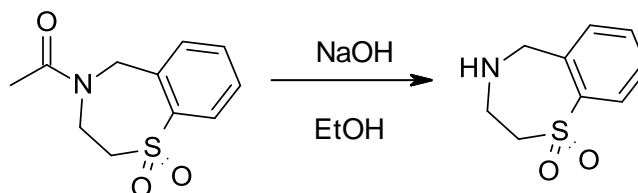
[0108] Etapa 4: Preparação de 1-(4-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepina(5H)-il)etanona:



[0109] Ao resíduo esquerdo da última etapa foi adicionado 112,8 kg de ácido fórmico e 12,8 kg de água. A mistura foi resfriada até 0 °C. À mistura de reação adicionou-se lentamente 80,4 kg de H₂O₂ (35%) enquanto a

temperatura da reação de controlo inferior a 10 °C. Após a adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a 10 °C. Em seguida, a mistura de reação foi elevada para 25 °C e agitou-se durante 3 horas. A reação foi monitorizada utilizando HPLC. Após a conclusão da reação, à mistura reacional foi adicionado 177,3 kg de água e 235,1 kg de DCM. A separação de fases e a camada aquosa foi extraída com 165,9 kg de DCM novamente. A fase orgânica combinada foi lavada com 112,7 kg solução aquosa de Na₂SO₃ sat., 112,1 kg de solução aquosa de Na₂CO₃ sat. e 103,0 kg de solução aquosa de NaCl sat. A fase orgânica foi então concentrada sob vácuo para remover todo o solvente orgânico. O resíduo foi, em seguida, disperso em 54,3 kg de EtOH e agitou-se durante 1 hora a 55 °C-65 °C. A suspensão foi separada por centrifugação e o bolo molhado foi seco sob forno de vácuo durante 12 horas para dar 17,4 kg de cloridrato de 1- (1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona com um rendimento de 64%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 240. 1 H-RMN (400 Hz, DMSO-d₆) d ppm 7,92-8,00 (m, 1H), 7,55-7,74 (m, 3H), 4,60-4,88 (m, 2H), 4,05 (s 1, 2H), 3,48-3,70 (m, 2H), 3,53 (d, J = 8,0 Hz, 3H).

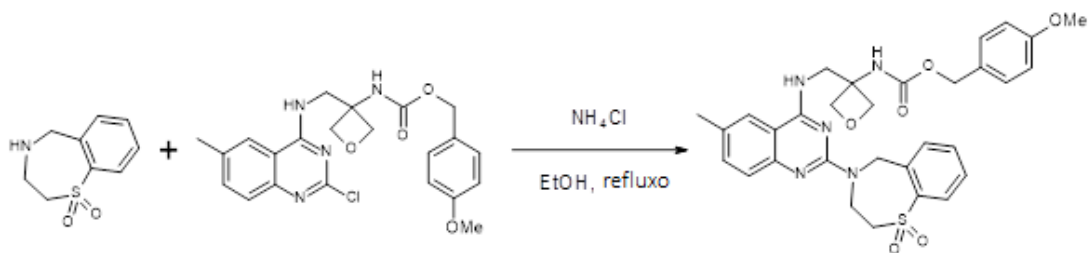
[0110] Etapa 5: Preparação de 2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido:



[0111] Para um reator foi carregado 1-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (16,6 kg, 69,4 mol), 55,2 kg de EtOH e 55,8 kg solução aquosa de NaOH (11,1 kg de NaOH em 44,7 kg de H₂O). A

mistura de reação foi aquecida a 74-79 °C e mantida durante 24 horas a esta temperatura. A reação foi monitorizada utilizando HPLC. Após a conclusão da reação, a mistura foi resfriada a 50 °C-55 °C, e o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. Ao reator foi em seguida adicionado 104,1 kg de água e a mistura foi resfriada a 0 °C-7 °C e mantida durante 1 hora. A suspensão foi separada através de centrifugação e o bolo úmido foi lavado com 44,7 kg de água duas vezes. O bolo úmido foi seco sob forno de vácuo durante 24 horas para dar 9,9 kg 2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina 1,1-dióxido com um rendimento de 72,3%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 198. 1 H-RMN (400 Hz, DMSO-d₆) d ppm 7,89 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 2,64 (s, 1H).

[0112] Preparação de (4-metoxifenil)metil N-[3-[[2-(1,1-dioxo-3,5-diidro-1,4-benzotiazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato:

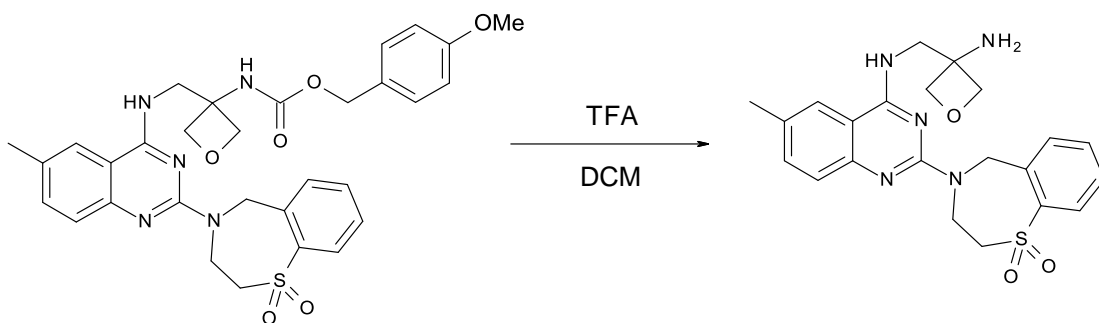


[0113] Para um reator de 250 L revestido a vidro foi carregado 63 kg de EtOH seguido de (4-metoxifenil)metil N-[3-[[2-cloro-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato (7,8 kg, 17,6mol), 2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina-1,1-dióxido (3,89 kg, 19,7mol) e cloreto de amônio (49 g, 0,92mol). A mistura de reação foi agitada a 68 °C-72 °C durante 20 horas. HPLC foi usada para controlar a reação. Após a conclusão da

reação, a mistura reacional foi lentamente resfriada a 20 °C-25 °C. Os sólidos foram recolhidos por filtração a vácuo e lavado com 15,6 kg de EtOH em duas porções. O bolo úmido foi seco em um forno de vácuo com uma purga de nitrogênio a 38 °C-42°C durante cerca de 4 horas e, em seguida, aquecida a 50 °C-55 °C durante 30 horas para se obter 11,0 kg composto do título com um rendimento de 88%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 604. 1 H-RMN (400 Hz, DMSO) d ppm 9,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,95 (d, 1H, J = 8), 7,68 (m, 3H), 7,57-7,58 (m, 1H), 7,22-7,23 (d, 2H, J = 4), 7,68-7,69 (d, 2H, J = 4), 4,98-5,17 (m, 2H), 4,26-4,68 (m, 5H), 3,74-4,1 (m, 3H), 3,4-3,46 (t, 1H, J = 8), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

[0114] Exemplo 13

[0115] Preparação de N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotiazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-amina.



[0116] Para um 250 L reator revestido a vidro foi cobrado N-[3-[[[2-(1,1-dioxo-3,5-dihidro-1,4-benzotiazepin-4-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]oxetan-3-il]carbamato (10,8 kg, 24,6mol) e diclorometano 120 kg. À mistura foi então adicionado 16,0 kg de solução de NaOH 1 N em porções. Após separação de fases, a fase aquosa foi extraída com 14,0 kg de diclorometano. A fase orgânica combinada foi lavada com 25 kg de 20% de solução aquosa de NaCl, em seguida, foi

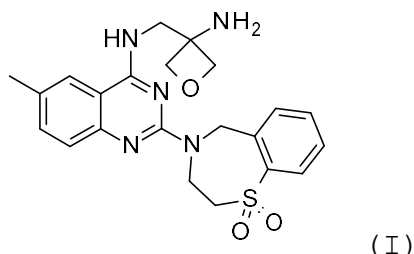
transferido para um reator revestido a vidro de 100 L e concentrou-se para 30-35L inferior a 35°C no vácuo para preparar a Solução 1.

[0117] Para outro reator 250L vidro-alinhado foram acusados de 26,0 kg de diclorometano e 16,0 kg de ácido trifluoroacético. A mistura foi resfriada para 15 °C-20 °C e à solução foi adicionada a solução em porções intitulado 1. A mistura foi agitada durante 30 minutos a 15 °C-25 °C e depois arrefeceu-se até 0 °C-10 °C. À mistura foi adicionado 39,8 kg de DMF e, em seguida, a solução foi concentrada para 62-65L entre 15 °C e 30 °C em vácuo durante mais 16,5 horas para se obter a Solução 2.

[0118] A um reator de 300 L de vidro alinhado foi acusado 128,3 kg de solução de NaOH 1,5 N e resfriada a 5 °C-7° C. Ao reator foi em seguida adicionou-se 3,0 kg de dimetilformamida seguido de uma solução 2. A suspensão foi agitada a 11 °C-7° C durante 30 minutos. O sólido foi recolhido por filtração a vácuo e lavada com 101 kg de água. Em seguida, o sólido úmido foi carregado para um reator de 250 L revestido a vidro, seguido por 54,0 kg de EtOH. A mistura foi aquecida a 74 °C-78 °C e agitada durante 4,5 horas. A mistura foi então resfriada até 20 °C-25 °C. O sólido foi recolhido por filtração a vácuo e o bolo úmido foi lavado com 15,0 kg de EtOH. O bolo úmido foi seco em estufa de vácuo a 48 °C-52 °C com purga de nitrogênio durante 20 horas para dar 5,82 kg composto do título com um rendimento de 85%. MS Obsd. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 440. ¹HNMR (400Hz, metanol-d₄) δ ppm 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 3H), 5,53 (s, 2H), 4,58 (s, 1, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,53 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,41 (2, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 2H).

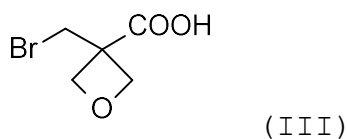
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I):

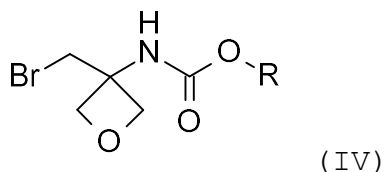


e seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, **caracterizado** por compreender as seguintes etapas:

etapa a) oxidação de [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol da fórmula (II) para formar o composto da fórmula (III)



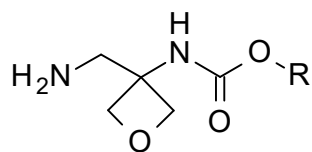
etapa b) conversão do grupo carboxila de um composto da fórmula (III) a carbamato para formar um composto da fórmula (IV)



em que R é C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcoxifenil-C_xH_{2x}- ou fenil-C_x-H_{2x}-;

em que x é um número inteiro selecionado de 1 a 6;

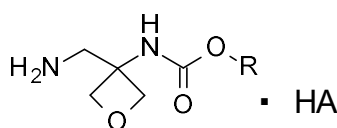
etapa c) aminação de um composto da fórmula (IV) para formar um composto da fórmula (V)



(V),

em que R é conforme definido acima;

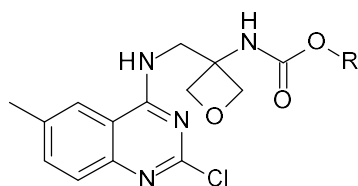
etapa d) formação de sal de um composto da fórmula (V) com um ácido para formar um composto da fórmula (VI)



(VI),

em que R é conforme definido acima;

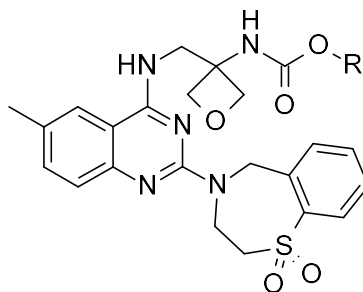
etapa e) reação de substituição de um composto da fórmula (VI) com um composto da fórmula (IX) para dar um composto da fórmula (VII)



(VII),

em que R é conforme definido acima;

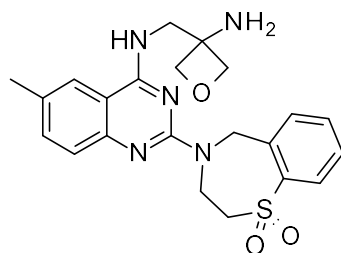
etapa f) reação de substituição de um composto da fórmula (VII) com um composto da fórmula (X) para dar um composto da fórmula (VIII)



(VIII),

em que R é conforme definido acima;

etapa g) compreende desproteção de um composto da fórmula (VIII) para dar um composto da fórmula (I)



(I);

e se necessário, a formação de um sal de adição farmacologicamente aceitável.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a etapa a) é realizada com um oxidante a uma temperatura de reação variando entre 0°C e 100°C, particularmente entre 15°C a 25°C.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a etapa a) é realizada em um solvente selecionado de água, acetonitrila, diclorometano, acetato de etila e acetato de isopropila; ou um co-solvente que é uma mistura de dois ou mais tipos de solventes selecionados de água, acetonitrila, diclorometano, acetato de etila e acetato de isopropila, mais particularmente o solvente é um co-solvente de água e acetonitrila.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a etapa b) é realizada com um agente azida e uma base em um solvente orgânico e seguido pela adição de um álcool na faixa de temperatura de 0°C a 100°C.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a etapa b) é realizada com um agente azida e uma base em um solvente orgânico e seguido pela adição de um álcool na temperatura de 80°C.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que etapa c) é realizada com um agente de aminação, na temperatura de reação variando de 0°C e 60°C, particularmente na faixa de

25°C a 30°C.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o agente de aminação usado na etapa c) é amônia líquida.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que a etapa d) é realizada em um solvente com um ácido orgânico ou inorgânico em uma faixa de temperatura de 0°C a 60°C, particularmente na faixa de 15°C a 25°C.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o solvente usado na etapa d) é tetraidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrila, etilacetato ou metil terc-butil éter, mais particularmente em metil terc-butil éter.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 e 9, **caracterizado** pelo fato de que o ácido usado na etapa d) é ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido L-tartárico, ácido cítrico, ácido L-láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfônico, ácido oxálico, ácido p-nitrobenzóico, ácido salicílico ou ácido 4-clorobenzóico, mais particularmente ácido 4-clorobenzóico.

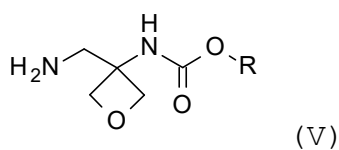
11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que a etapa e) é realizada em um solvente orgânico, particularmente em tetraidrofurano na temperatura de reação variando entre 10°C e 30°C.

12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que a etapa f) é realizada em um solvente orgânico com catalisador ácido na temperatura variando entre 0°C e

100°C, particularmente entre 60°C e 80°C.

13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que a etapa g) é realizada em um solvente orgânico com ácido na temperatura variando entre 0°C e 100°C, particularmente entre 10°C e 40°C.

14. Composto **caracterizado** por ser de fórmula (V):



em que R é C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcofenila-C_xH_{2x}- ou fenil-C_xH_{2x}-;

em que x é um número inteiro selecionado de 1 a 6;

com a condição que o composto de fórmula (V) não seja 4-metoxibenzil[3-(aminoetil)oxetan-3-il]carbamato.

15. Composto **caracterizado** por ser de fórmula (III):

