



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

(11) PI 0823084-6 B1



(22) Data do Depósito: 28/08/2008

(45) Data de Concessão: 16/07/2019

(54) Título: MÉTODO DE SÍNTESE DE UMA MISTURA DE OLIGÔMEROS SUBSTANCIALMENTE MONODISPERSA

(51) Int.Cl.: C08G 65/32; A61K 31/765; C07D 207/46; C08G 83/00; C08G 85/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/07/2008 IN 01694/CHE/2008.

(73) Titular(es): BIOCON LIMITED.

(72) Inventor(es): VIJAYARAGHAVAN REENA; VENKATA SRINIVAS PULLELA; ASWATHANARAYANAPPA CHANDRASHEKAR.

(86) Pedido PCT: PCT IN2008000545 de 28/08/2008

(87) Publicação PCT: WO 2010/007626 de 21/01/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/01/2011

(57) Resumo: MÉTODO DE SÍNTESE DE UMA MISTURA DE OLIGÔMEROS SUBSTANCIALMENTE MONODISPERSA A presente invenção relaciona-se a métodos de síntese de compostos oligoméricos, e mais particularmente, a métodos de síntese de compostos de oligômero compreendendo unidades de polietilenoglicol. A presente invenção fornece métodos melhorados para sintetizar oligômeros compreendendo unidades de polietilenoglicol. Métodos de acordo com as configurações da presente invenção podem utilizar condições de reação que são mais leves e eficazes do que aquelas consideradas por métodos convencionais.

MÉTODO DE SÍNTESE DE UMA MISTURA DE OLIGÔMEROS SUBSTANCIALMENTE MONODISPERSA

CAMPO DA INVENÇÃO

(001) A presente invenção relaciona-se a métodos de síntese de compostos oligoméricos, e mais particularmente, a métodos de síntese de compostos de oligômero compreendendo unidades de polietilenoglicol. A presente invenção fornece métodos melhorados para sintetizar oligômeros compreendendo unidades de polietilenoglicol. Métodos de acordo com as configurações da presente invenção podem utilizar condições de reação que são mais leves e eficazes do que aquelas consideradas por métodos convencionais.

HISTÓRICO E TÉCNICA DA INVENÇÃO

(002) Uma das estratégias mais importantes para melhorar a administração de polipeptídeos foi a conjugação de polipeptídeos a várias unidades, como unidades poliméricas, para modificar as propriedades físicoquímicas de medicamentos de polipeptídeo para aumentar a resistência à degradação ácida e enzimática e aumentar a penetração desses medicamentos entre as membranas mucosas. Por exemplo, Abuchowski e Davis descreveram vários métodos de derivatização de enzimas para fornecer produtos estabilizados in vivo, não-imunogênicos, solúveis em água ("Soluble polymers- Enzyme adducts", Enzymes as Drugs, Eds. Holcenberg and Roberts, J. Wiley and Sons, New York, N. Y., (1981)). Abuchowski e Davis discutem várias formas de conjugar enzimas com materiais poliméricos, como dextranos, polivinilpirrolidonas, glicopeptídeos, polietilenoglicol e poliaminoácidos. Os polipeptídeos conjugados resultantes são relatados como retendo suas atividades biológicas e solubilidade em água para aplicações parenterais.

(003) Além disso, na Patente Norte-Americana No 4.179.337, Davis et al. relatam que os polipeptídeos podem ser acoplados a polietilenoglicol ou polipropilenoglicol tendo um peso molecular de 500 a 20.000 daltons para fornecer uma composição de polipeptídeo solúvel em água, não-imunogênico, fisiologicamente ativo. O polietilenoglicol ou polipropilenoglicol é relatado como protegendo o polipeptídeo da perda de atividade e a composição pode ser injetada no sistema circulatório mamífero com substancialmente nenhuma resposta imunogênica. Entretanto, esses conjugados podem não ser adequados para administração oral.

(004) Outras pesquisas mostraram que o polietilenoglicol ligado a uma proteína melhora a estabilidade contra a desnaturação e digestão enzimática. (Boccu et al. Pharmacological Research Communication 14,11-120 (1982)). Entretanto, esses polímeros não contêm componentes para aumentar a interação da membrana. Dessa forma, os conjugados resultantes sofrem dos mesmos problemas conforme observado acima e não são adequados para a administração oral.

(005) Por exemplo, a Patente Norte-Americana No 5.681.811 a Ekwuribe et al. e as Patentes Norte-Americanas N^{os} 5.438.040 e 5.359.030 relacionadas, descrevem complexos de polipeptídeo conjugados, estabilizados incluindo um agente terapêutico acoplado a um oligômero que inclui unidades lipofílicas e hidrofílicas. Um subconjunto preferido dos conjugados de polipeptídeo-oligômero descrito na patente '811 inclui um polímero que tem uma metade polialquileno glicol linear e uma unidade alquila linear.

(006) Na presente invenção, os inventores discutem novos métodos de síntese de fabricação de monometil éteres de PEG (também conhecido como PEG metil-terminado ou mPEG). A presente invenção relaciona-se à síntese de

compostos de oligômeros que são convenientes devido a uma quantidade menor de etapas de reação incluídas com condições de reação desejáveis com métodos de purificação fácil. Os compostos da presente invenção abordam os problemas discutidos, ainda, os conjugados resultantes da presente invenção são adequados para administração oral com biodisponibilidade in vivo elevada e outros atributos vantajosos.

OBJETIVOS DA PRESENTE INVENÇÃO

(007) O principal objetivo da presente invenção é fornecer um método melhorado de síntese de compostos oligoméricos. Outro objetivo da presente invenção é fornecer um método melhorado para sintetizar oligômeros compreendendo unidades de polietilenoglicol.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

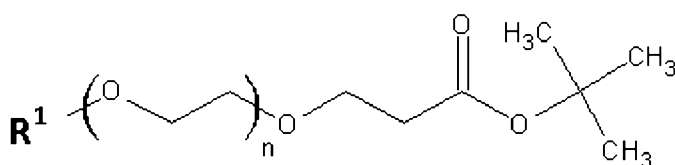
(008) Conformemente, a presente invenção fornece um método de síntese de uma mistura de oligômeros substancialmente monodispersa, compreendendo unidades de polietilenoglicol de compostos representados pela Fórmula IV, método este compreendendo etapas de:

(009) Reação de uma mistura substancialmente monodispersa de compostos tendo a estrutura de fórmula I



FÓRMULA I

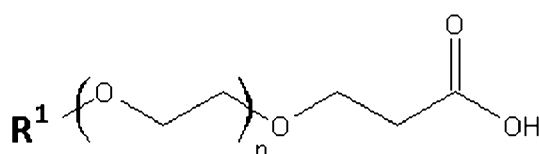
em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20 e X⁺ é um íon positivo com acrilato de terc-butila na presença de uma base sob condições suficientes para fornecer composto de Fórmula II



FÓRMULA II

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20

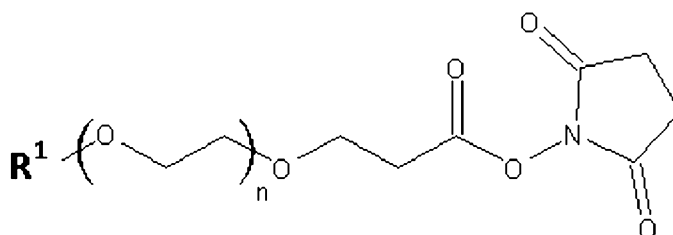
(010) Composto de Fórmula II é, por sua vez, convertido em um composto de Fórmula III na presença de ácido p-Toluenosulfônico (PTSA) e água.



FÓRMULA III

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 2; e

(011) Compostos de Fórmula III é tratado com cloreto de tionila em um solvente aprótico e é ativado na presença de N-hidróxissuccinimida e tri-etilamina para produzir o composto de Fórmula IV



FÓRMULA IV

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

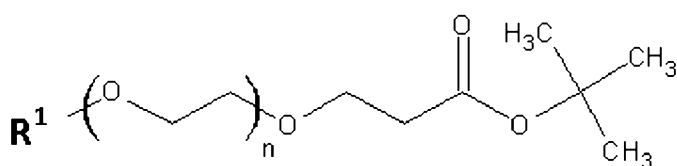
(012) A presente invenção está relacionada a um método de síntese de uma mistura de oligômeros substancialmente monodispersa, compreendendo unidades de polietilenoglicol de compostos representados pela Fórmula IV, método este compreendendo etapas de:

(013) Reação de uma mistura substancialmente monodispersa de compostos tendo a estrutura de fórmula I



FÓRMULA I

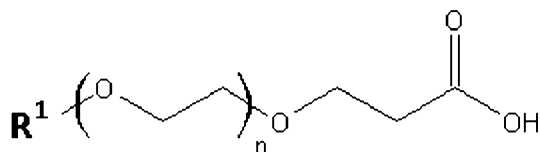
em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20 e X⁺ é um íon positivo com acrilato de terc-butila na presença de uma base sob condições suficientes para fornecer composto de Fórmula II



FÓRMULA II

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20

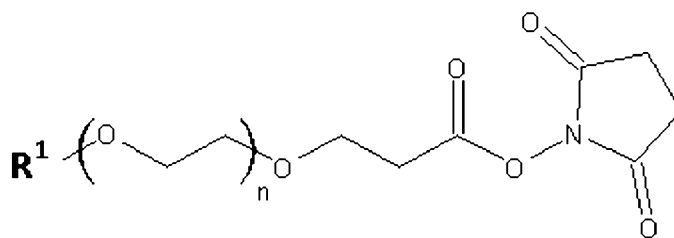
(014) Composto de Fórmula II é, por sua vez, convertido em um composto de Fórmula III na presença de ácido p-Toluenosulfônico (PTSA) e água.



FÓRMULA III

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20; e

(015) Compostos de Fórmula III é tratado com cloreto de tionila em um solvente aprótico e é ativado na presença de N-hidróxisuccinimida e tri-etilamina para produzir o composto de Fórmula IV



FÓRMULA IV

(016) Em outra configuração da presente invenção, a etapa (a) é realizada em uma temperatura de 0°C a 40°C.

(017) Em outra configuração da presente invenção, a etapa (a) é realizada em uma temperatura de aproximadamente 25°C.

(018) Ainda em outra configuração da presente invenção, a base empregada na etapa (a) é selecionada do grupo compreendendo Metóxido de sódio, Etóxido de sódio (NaOEt), metal do sódio (Na metal), Hidróxido de sódio (NaOH), Hidróxido de potássio (KOH), Hidróxido de lítio (LiOH), Hidreto de sódio (NaH), Hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂), Carbonato de sódio (Na₂CO₃) e Hidróxido de bário (Ba(OH)₂).

(019) Ainda em outra configuração da presente invenção, a base empregada na etapa (a) é metóxido de sódio.

(020) Ainda em outra configuração da presente invenção, a conversão de um composto de fórmula II em um composto de fórmula III na etapa (b) é realizada na presença de um composto selecionado do grupo compreendendo ácido p-Toluenosulfônico (PTSA), p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS), ácido trifluoracético (TFA), Ácido metanosulfônico (MeSO₃H), Ácido etanosulfônico (EtSO₃H), Ácido benzenosulfônico (PhSO₃H), Ácido sulfúrico (H₂SO₄).

(021) Ainda em outra configuração da presente invenção, a etapa (b) é realizada em uma temperatura de 0°C a 80°C.

(022) Ainda em outra configuração da presente invenção, a etapa (b) é realizada

em uma temperatura de aproximadamente 80°C.

(023) Ainda em outra configuração da presente invenção, a conversão de um composto de fórmula III em um composto de fórmula IV na etapa (c) é realizada na presença de Cloreto de tionila ou Cloreto de oxalila.

(024) Ainda em outra configuração da presente invenção, a conversão de um composto de fórmula III em um composto de fórmula IV na etapa (c) é realizada na presença de um solvente aprótico.

(025) Ainda em outra configuração da presente invenção, o solvente aprótico empregado na etapa (c) é selecionado do grupo compreendendo N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dietílico, éter metil t-butílico (MTBE), tolueno, benzeno, hexano, pentano, N-metilpirrolidinona, diclorometano, clorofórmio, tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, 1,2-diclorobenzeno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona ou uma mistura destes.

(026) Ainda em outra configuração da presente invenção, o solvente aprótico é N,N-dimetilformamida.

(027) Ainda em outra configuração da presente invenção, a etapa (c) é realizada em uma temperatura de 0°C a 40°C.

(028) Ainda em outra configuração da presente invenção, o composto de fórmula III é ativado na presença de N-hidróxisuccinimida.

(029) Ainda em outra configuração da presente invenção, a ativação conforme na etapa (c) é realizada na presença de uma amina alifática, selecionada do grupo compreendendo monometilamina, dimetilamina, trimetilamina, monoetilamina, dietilamina, trietilamina, monoisopropilamina, diisopropilamina, mono-n-butilamina, di-n-butilamina, tri-n-butilamina, monociclohexilamina, diciclohexilamina ou misturas

destes.

(030) Ainda em outra configuração da presente invenção, a amina alifática é trietilamina.

(031) Configurações da presente invenção fornecem métodos melhorados para sintetizar oligômeros compreendendo unidades de polietilenoglicol. Métodos de acordo com as configurações da presente invenção podem utilizar condições de reação eficazes do que aquelas dos métodos convencionais conhecidos. Por exemplo, muitas, se não todas, das etapas de métodos de acordo com as configurações da presente invenção podem ser realizadas empregando-se condições de reação desejáveis, reduzindo consideravelmente o tempo da reação. Adicionalmente, métodos de acordo com as configurações da presente invenção podem ser mais eficientes do que os métodos convencionais. Por exemplo, métodos de acordo com as configurações da presente invenção exigem muito menos etapas e/ou menos tempo do que os métodos convencionais e também empregam novos intermediários. Métodos de acordo com as configurações da presente invenção fornecem a capacidade de fabricação de oligômeros compreendendo unidades de polietilenoglicol.

(032) A invenção agora será descrita com relação às configurações preferidas descritas no presente. Deve-se entender, entretanto, que essas configurações são para fins de ilustração da invenção e não devem ser interpretadas como limitantes do escopo da invenção conforme definido pelas reivindicações.

(033) Conforme usado no presente, o termo “substancialmente monodispersa” é usado para descrever uma mistura de compostos em que, no mínimo, aproximadamente 95 por cento dos compostos na mistura tem o mesmo peso molecular.

(034) Conforme usado no presente, o termo “monodispersa” é usado para descrever uma mistura de compostos em que aproximadamente 100 por cento dos compostos na mistura tem o mesmo peso molecular.

(035) Conforme usado no presente, o termo “PEG” refere-se a polímeros de polietilenoglicol retos ou ramificados e inclui o monometiléter de polietilenoglicol (mPEG). Os termos “subunidade de PEG” e subunidade de polietilenoglicol referem-se a uma única unidade de polietilenoglicol, isto é, $-(CH_2CH_2O)-$.

(036) Conforme usado no presente, o termo “C₁ alquila” refere-se a unidades alquila substituídas ou não substituídas tendo de 1 a 5 átomos de carbono.

(037) Conforme usado no presente, o termo “C₂₀ alquila” refere-se a unidades alquila substituídas ou não substituídas tendo de 6 ou mais átomos de carbono.

(038) De acordo com certas configurações da presente invenção, um método de sintetizar misturas substancialmente monodispersas de oligômeros compreendendo unidades de polietilenoglicol compreende:

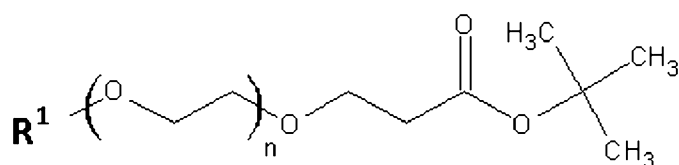
(039) Reação de uma mistura substancialmente monodispersa de compostos tendo a estrutura de fórmula I



FÓRMULA I

em que R₁ é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20, e X⁺ é um íon positivo.

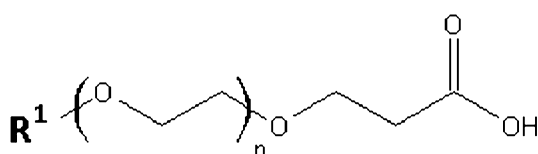
(040) com acrilato de terc-butila na presença de uma base sob condições suficientes para fornecer composto de Fórmula II



FÓRMULA II

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20

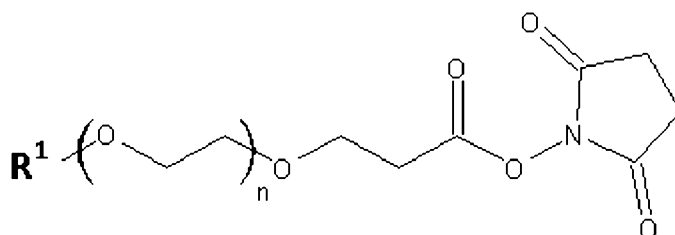
(041) Composto de Fórmula II é, por sua vez, convertido em um composto de Fórmula III na presença de ácido p-Toluenosulfônico (PTSA) e água.



FÓRMULA III

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 2

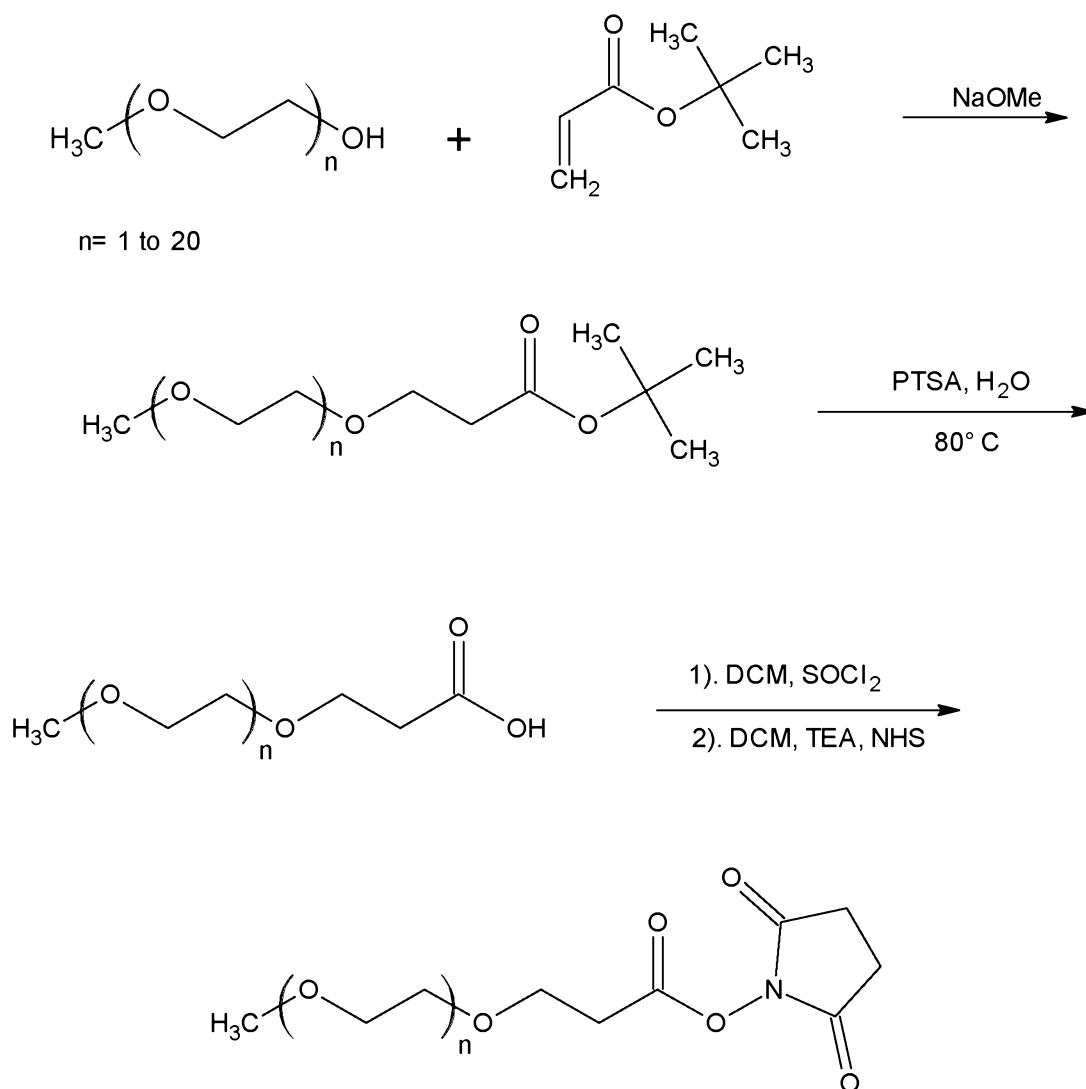
(042) e composto de Fórmula III é tratado com cloreto de tionila em um solvente aprótico e é ativado na presença de N-hidróxisuccinimida e tri-etilamina para produzir o composto de Fórmula IV



FÓRMULA IV

(043) De acordo com aspectos específicos da presente invenção, uma mistura substancialmente monodispersa de oligômeros é conforme ilustrada no Esquema I:

ESQUEMA I



(044) A reação 1 para obter o composto de Fórmula II é preferivelmente realizada entre aproximadamente 0°C e aproximadamente 40°C , é mais preferivelmente realizada entre aproximadamente 15°C e aproximadamente 35°C e é mais preferivelmente realizada em temperatura ambiente aproximadamente de 25°C .

(045) A reação 1 pode ser realizada durante vários períodos de tempo já que será compreendida pelos peritos. A reação 1 é preferivelmente realizada durante um período de tempo entre aproximadamente 0,25, 0,5 ou 0,75 hora e aproximadamente 2, 4, 8 a 10 horas.

(046) A reação 1 pode ser realizada na presença de uma base, como Metóxido de sódio, mas não limitada a Etóxido de sódio (NaOEt), metal do sódio (Na metal), Hidróxido de sódio (NaOH), Hidróxido de potássio (KOH), Hidróxido de lítio (LiOH), Hidreto de sódio (NaH), Hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂), Carbonato de sódio (Na₂CO₃), Hidróxido de bário (Ba(OH)₂) e semelhantes.

(047) A reação 2 para converter composto de Fórmula II em composto de Fórmula III pode ser realizada na presença de ácido p-Toluenosulfônico (PTSA), p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS), ácido trifluoracético (TFA), Ácido metanosulfônico (MeSO₃H), Ácido etanosulfônico (EtSO₃H), Ácido benzenosulfônico (PhSO₃H), Ácido sulfúrico (H₂SO₄).

(048) A reação 2 pode ser realizada durante vários períodos de tempo já que será compreendida pelos peritos. A reação 2 é preferivelmente realizada durante um período de tempo entre aproximadamente 0,25, 0,5 ou 0,75 hora e aproximadamente 2, 4, 8 a 10 horas.

(049) A reação 2 para obter o composto de Fórmula II é preferivelmente realizada entre aproximadamente 0°C e aproximadamente 40°C, é mais preferivelmente realizada entre aproximadamente 15°C e aproximadamente 25°C-35°C e é mais preferivelmente realizada em uma temperatura de aproximadamente 80°C.

(050) A reação 3 para converter o composto de Fórmula III em composto de Fórmula IV é preferivelmente realizada entre aproximadamente 0°C e aproximadamente 40°C, é mais preferivelmente realizada entre aproximadamente 15°C e aproximadamente 35°C e é mais preferivelmente realizada em uma temperatura ambiente de aproximadamente 25°C.

(051) A reação 3 pode ser realizada durante vários períodos de tempo já que

será compreendida pelos peritos. A reação 1 é preferivelmente realizada durante um período de tempo entre aproximadamente 0,25, 0,5 ou 0,75 hora e aproximadamente 2, 4, 8 a 10 horas.

(052) A reação 3 pode ser realizada na presença de Cloreto de tionila (SOCl₂) ou Cloreto de oxalila ((COCl)₂), mas preferivelmente Cloreto de tionila (SOCl₂).

(053) A reação 3 é preferivelmente realizada em um solvente aprótico, como, entre outros, N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dietílico, éter metil t-butílico (MTBE), tolueno, benzeno, hexano, pentano, N-metilpirrolidinona, diclorometano, clorofórmio, tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, 1,2-diclorobenzeno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona ou uma mistura destes. Mais preferivelmente, o solvente é DMF, diclorometano ou tolueno.

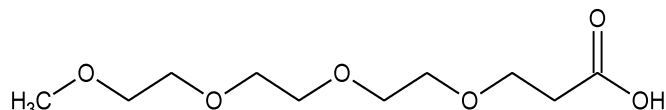
(054) Enquanto o oligômero representado como Fórmula III é ativado usando N-hidróxisuccinimida, deve-se compreender que vários outros reagentes podem ser usados para ativar oligômeros da presente invenção.

(055) A ativação é preferivelmente realizada na presença de uma amina alifática, incluindo, entre outras, monometilamina, dimetilamina, trimetilamina, monoetilamina, dietilamina, trietilamina, monoisopropilamina, diisopropilamina, mono-n-butilamina, di-n-butilamina, tri-n-butilamina, monociclohexilamina, diciticlohexilamina ou misturas destes. Mais preferivelmente, a amina alifática é uma amina terciária como trietilamina.

(056) Enquanto essas descrições diretamente descrevem as configurações acima, entende-se que os peritos podem conceber modificações e/ou variações às configurações específicas mostradas e descritas no presente. Quaisquer

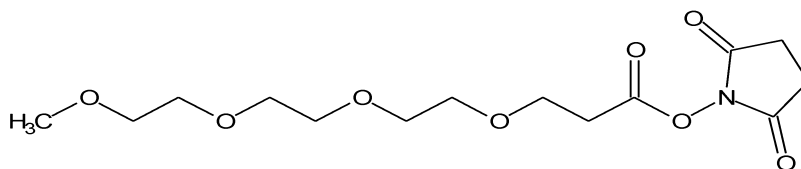
camada orgânica foi lavada com água, solução salina saturada e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para obter terc-butil 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oato (67g, 75,3%).

(060) EXEMPLO 2: Preparação de ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-óico



(061) Ao terc-butil 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-oato (65g, 222,6mmol) (exemplo 1) foram adicionados ácido p-toluenosulfônico (21,16g, 111mmol) e água (31,7mL). Os conteúdos foram aquecidos a 80°C e agitados nessa temperatura durante 2 horas. A conclusão da reação foi monitorada por TLC. A mistura de reação foi resfriada a 0°C e basificada ao pH 10 a 11 usando solução de hidróxido de sódio (17,7g dissolvidos em 65mL de água). Os conteúdos foram agitados a 25-30°C durante 10 minutos. Adicionou-se Acetato etílico (65mL x 2), agitou-se e separou-se a camada. A camada aquosa foi resfriada a 0 a 5°C e o pH foi ajustado para 3,5 a 4 usando solução de HCl a 11N e o produto foi extraído ao cloreto de metileno (120ml x 2). A camada orgânica combinada foi lavada com água, solução salina e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido sob vácuo para produzir ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-óico (40,5g, 77,1%).

(062) EXEMPLO 3: Preparação de 1-(4,7,10,13-tetraoxatetradecan-1-óilóxi)pirrolidina-2,5-diona



(063) Ácido 2,5,8,11-tetraoxatetradecan-14-óico (40g, 169mmol) (exemplo 4) foi dissolvido em cloreto de metileno (200mL), resfriado a 0 a 5°C e N,N'-dimetilformamida (5mL). Adicionou-se lentamente cloreto de tionila (26,2g, 220mmol) mantendo-se a temperatura a 0 a 5°C. A mistura de reação sofreu refluxo a 40 a 45°C durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob vácuo e o xarope (cloreto ácido) obtido foi dissolvido em cloreto de metileno (40mL). Em um balão volumétrico de fundo arredondado de 3 pescoços, de 500ml separado, N-Hidróxisuccinimida (13,6g, 118mmol) em cloreto de metileno (100ml) foi coletado, a massa foi resfriada a 0 a 5°C e trietilamina (22,2g, 220mmol) foi adicionado. Adicionou-se lentamente o cloreto ácido obtido acima a 0 a 5°C. A temperatura da mistura de reação foi trazida para temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. A conclusão da reação foi verificada por TLC (cromatografia de camada fina). A massa foi acidificada a pH 4-5 e o produto foi extraído ao cloreto de metileno (100ml x 3). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de HCl a 1,5M, água, seguida por solução de bicarbonato de sódio a 10% e solução de cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e tratada com alumina neutra (10% w.r.t [com relação a] material inicial) e carvão (10% w.r.t. material inicial) e filtrada sobre celite. O filtrado foi concentrado sob vácuo para remover o solvente completamente para obter 1-(4,7,10,13-tetraoxatetradecan-1-olóxi)pirrolidina-2,5-diona (40 g, 71%).

(064) A descrição e os exemplos acima foram fornecidos apenas para facilitar a compreensão. Nenhuma limitação desnecessária deve ser compreendida a partir do presente, já que modificações serão óbvias aos peritos que reconhecerão se a invenção pode ser praticada com modificações e variações dentro do espírito das reivindicações anexas.

(065) As técnicas relatadas no presente superam os problemas da

técnica e promover a técnica fornecendo um método de reação que inibe a perda do produto e apresenta facilidade de operação relativa a outros métodos conhecidos.

(066) Esse sistema reduz custos através do uso de metodologias descritas para atingir uma dada eficiência de conversão elevada relativa a qualquer processo conhecido, dessa forma, superando as principais desvantagens conhecidas nesse domínio da técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. “MÉTODO DE SÍNTESE DE UMA MISTURA DE OLIGÔMEROS SUBSTANCIALMENTE MONODISPERSA”, compreendendo unidades de polietilenoglicol de compostos representados pela Fórmula IV, método este compreendendo etapas de:

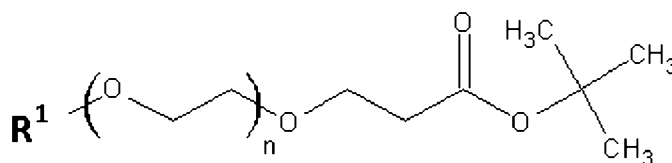
a. Reação de uma mistura substancialmente monodispersa de compostos tendo a estrutura de fórmula I



FÓRMULA I

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20, e X⁺ é um íon positivo.

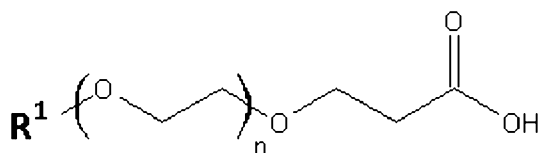
com acrilato de terc-butila na presença de uma base sob condições suficientes para fornecer composto de Fórmula II



FÓRMULA II

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20

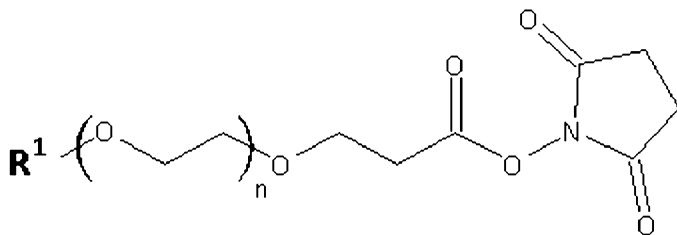
b. Converter o composto de Fórmula II num composto de Fórmula III na presença de um ácido e água **caracterizado** pelo ácido ser selecionado de um grupo consistindo de ácido p-tolueno sulfônico (PTSA), p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS), ácido trifluoroacético (TFA), ácido metanossulfônico (MeSO₃H), ácido etanossulfônico (EtSO₃H), ácido benzenossulfônico (PhSO₃H) e ácido sulfúrico (H₂SO₄)



FÓRMULA III

em que R1 é uma C₁-C₂₀ alquila, n = 1 a 20; e

c. Dissolver o composto de Fórmula III num solvente aprótico com agente de cloração selecionado de grupo compreendendo de tionila ou cloreto de oxalila a uma temperatura de 0 a 40°C para formar um cloreto de ido e ativar o cloreto de ácido na presença de N-hidroxisuccinimida e uma amina alifática selecionada do grupo que consiste em monometilamina, dimetilamina, trimetilamina, monoetilamina, dietilamina, trietilamina, monoisopropilamina, diisopropilamina, mono-n-butilamina, di-n-butilamina, tri-n-butilamina, monociclohexilamina, diciclohexilamina ou misturas destes, para produzir o composto de Fórmula IV



FÓRMULA IV

2. “**MÉTODO**”, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa (a) ser realizada em uma temperatura de 0°C a 40°C.
3. “**MÉTODO**”, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela base empregada na etapa (a) ser selecionada do grupo compreendendo Metóxido de sódio, Etóxido de sódio (NaOEt), metal do sódio (Na metal), Hidróxido de sódio (NaOH), Hidróxido de potássio (KOH), Hidróxido de lítio (LiOH), Hidreto de sódio (NaH), Hidróxido de cálcio (Ca(OH)₂), Carbonato de sódio (Na₂CO₃) e Hidróxido de bário (Ba(OH)₂).

4. “**MÉTODO**”, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pela base empregada na etapa (a) ser metóxido de sódio.
5. “**MÉTODO**”, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pela etapa (b) ser realizada em uma temperatura de 0°C a 80°C.
6. “**MÉTODO**”, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo solvente aprótico empregado na etapa (c) ser selecionado do grupo compreendendo N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido, triamida hexametilfosfórica, tetrahidrofurano (THF), dioxano, éter dietílico, éter metil t-butílico (MTBE), tolueno, benzeno, hexano, pentano, N-metilpirrolidinona, diclorometano, clorofórmio, tetrahidronaftaleno, decahidronaftaleno, 1,2-diclorobenzeno, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona ou uma mistura destes.
7. “**MÉTODO**”, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo solvente aprótico ser N-N-dimetilformamida.