



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618379-4 A2**

(22) Data de Depósito: 07/11/2006
(43) Data da Publicação: 30/08/2011
(RPI 2121)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/34

(54) Título: **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO (3R,5R) -7-[2-(4-FLUOROFENIL)-5-ISOPROPIL-3-FENIL-4-[(4-HIDROXIMETILFENILAMINO) CARBONIL]-PIRROL-1-IL] -3, 5-DIIDROXI HEPTANÓICO**

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO (3R, 5R) -7- [2- (4-FLUOROFENIL) -5-ISOPROPIL-3-FENIL-4- [(4- HIDROXIMETILFENILAMINO) CARBONIL] -PIRROL-1-IL] -3, 5-DIIDROXI HEPTANÓICO. A presente invenção se refere a processos para a produção do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil amino) carbonil]-pirrol-1-il]-3, 5-diidroxieptanóico.

(30) Prioridade Unionista: 08/11/2005 IN 2964/DEL/2005, 08/11/2005 IN 2967/DEL/2005, 14/11/2005 IN 3033/DEL/2005

(73) Titular(es): Ranbaxy Laboratories Limited

(72) Inventor(es): Chand Gyan Yadav, Vijay Kaul

(74) Procurador(es): Claudia Christina Schulz

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006054154 de 07/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/054896 de 18/05/2007

**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO
(3R,5R)-7-[2-(4-FLUOROFENIL)-5-ISOPROPIL-3-FENIL-4-[(4-
HIDROXIMETILFENILAMINO)CARBONIL]-PIRROL-1-IL]-3,5-DIIDROXI
HEPTANÓICO**

5

A presente invenção se refere a processos para a produção do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico.

10

A doença cardiovascular e os problemas, disfunções e complicações associados a ela são causas importantes de invalidez e morte. Um fator específico, que contribui significativamente para esse processo patofisiológico é a aterosclerose, que tem sido amplamente reconhecida como o principal problema de saúde, tanto em relação à mortalidade, quanto aos custos com atendimento à saúde. A aterosclerose caracteriza-se pela deposição de substâncias gordurosas, principalmente colesterol, que resulta na formação de placas na superfície interna das paredes arteriais, e em modificações degenerativas nas artérias.

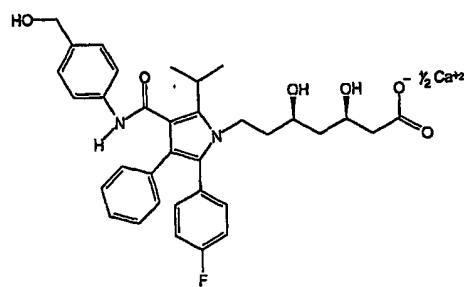
20

Já se sabe, com certeza, que as desordens cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio, doença cárdio-coronariana, hiper- e hipotensão), as cerebrosvasculares (incluindo derrame, trombose cerebral e perda de memória devido a derrame), bem como a doença vascular periférica e o infarto intestinal são provocados pelo bloqueio de artérias e arteríolas pelas placas

25

ateroscleróticas. A formação destas tem causa multifatorial. A hipercolesterolemia, especialmente níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL), é um fator de risco importante para a aterosclerose, a arteriosclerose e doenças associadas.

Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) têm sido utilizados para reduzir os níveis de colesterol LDL no sangue. Uma vez que o colesterol é produzido pela via do ácido mevalônico, reduzindo-se a formação deste precursor consegue-se uma redução correspondente na biossíntese do colesterol hepático e, em consequência, uma diminuição do pool celular do colesterol. A patente PCT n. WO 2004/106299 apresenta o hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico, de fórmula I,



I

como um inibidor efetivo da HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) redutase e, em consequência, como um agente hipolipidêmico e hipocolesterolêmico útil.

Um método para síntese do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroxi metilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxí heptanóico, foi apresentado na patente WO 2004/106299. A
5 rota sintética lá descrita envolve o isolamento e a purificação dos intermediários, em cada etapa do processo, por cromatografia em coluna. Contudo, o rendimento total é baixo, e o alto custo de produção torna o processo inadequado para fabricação em larga escala.

10

Em uma modalidade da presente invenção apresentam-se processos para produção do composto de fórmula I mostrado acima, adequados para escala comercial.

15

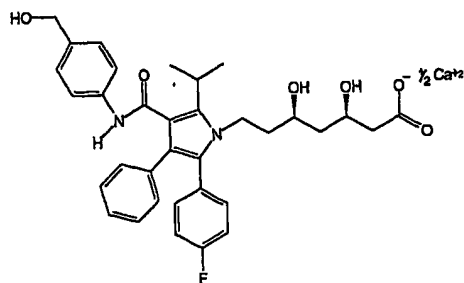
Em outra modalidade, apresentam-se processos melhorados, que evitam o uso da cromatografia em coluna como método de purificação, são custo-eficazes e facilmente aplicáveis à produção em larga escala.

20

Além disso, os processos aqui apresentados permitem a fabricação do composto de fórmula I com alta pureza, e alto rendimento em cada uma das etapas do processo, devido às condições reacionais. Estas incluem diversos solventes - bem como combinações deles -, e variadas temperaturas,
25 tempos e métodos de elaboração de reação. Ademais, em outra modalidade, apresenta-se o isolamento dos intermediários, com alta pureza e rendimentos superiores, sem recorrer à purificação por coluna cromatográfica em qualquer estágio do processo.

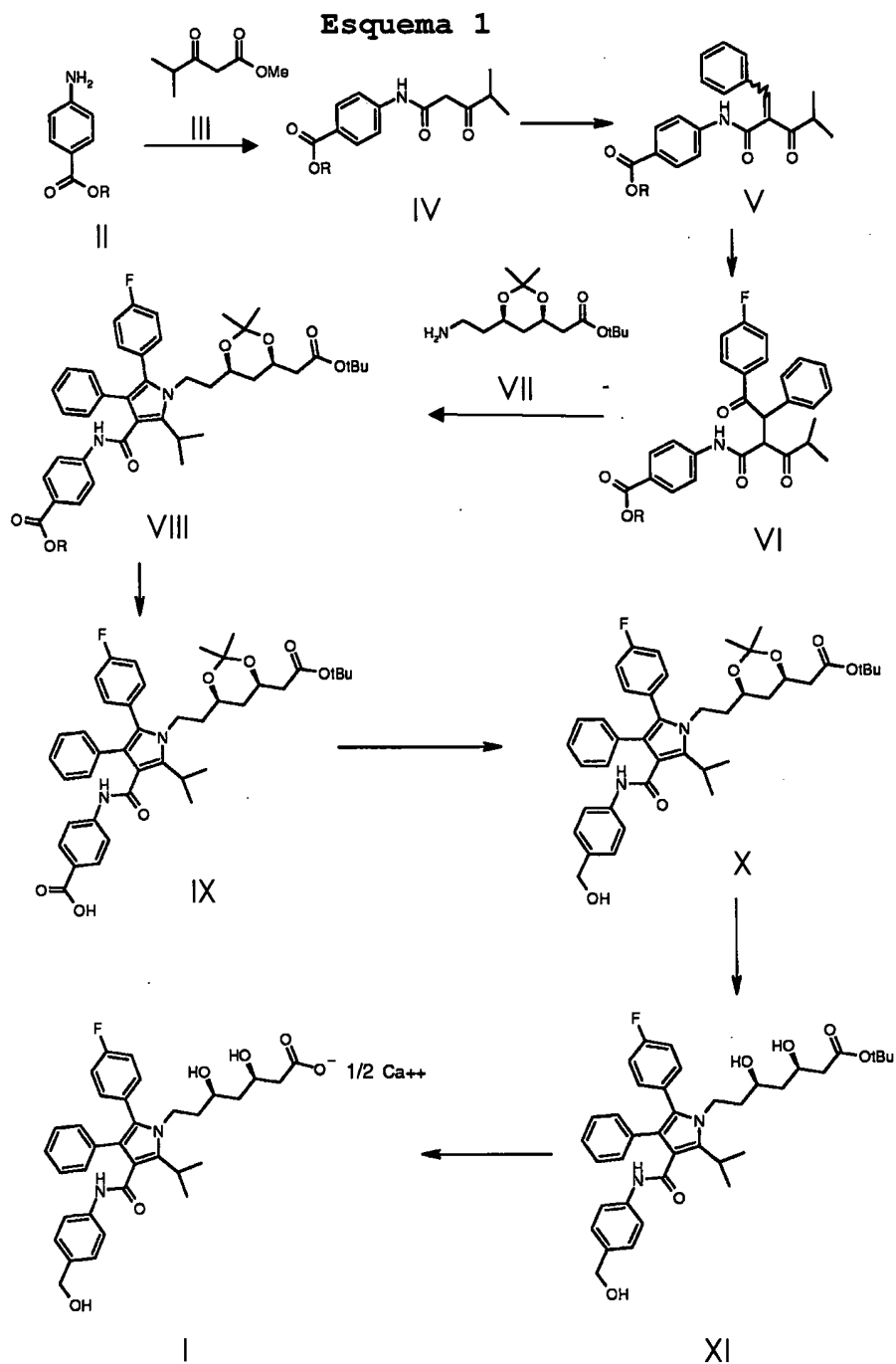
Em outra modalidade ainda, apresenta-se um processo "one-pot" para a conversão de um diidroxiderivado específico ao sal de cálcio desejado, de fórmula I, na
5 última etapa, tornando o processo mais econômico.

Como dito, neste documento apresentam-se processos para preparação de um composto de fórmula I.



I

O hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil
15 amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxiheptanóico,
fórmula I, pode ser preparado, por exemplo, pela sequência de reações apresentadas no Esquema 1 a seguir:



Assim, a amina de fórmula II, ao reagir com 4-metil-3-oxopentanoato de metila usando-se um hidrocarboneto como solvente, sob refluxo, pode levar a uma β-cetoamida de fórmula IV (em que R é igual a arila, alquila ou arilalquila). Esta, reagindo com benzaldeído pode fornecer um composto de fórmula V, que é uma mistura de isômeros E e

Z. Este composto, ao ser submetido a condensação acílica com 4-fluorobenzaldeído fornece um composto 1,4-dicetônico, de fórmula VI que, por sua vez, condensa com a amina quiral VII, resultando em um composto de fórmula VIII. Este, por
5 subsequente desproteção, fornece o composto IX. Redução seletiva do grupo carboxila do composto IX leva a um produto de fórmula X. A clivagem do cetel nesse produto, catalisada por ácido, resulta em um diidroxido derivado, de fórmula XI, que pode ser convertido no sal de cálcio do
10 produto desejado, de fórmula I, por duas maneiras:

- i) pela conversão direta do composto de fórmula XI no seu hemi-sal de cálcio (fórmula I), com catalisador de transferência de fase, utilizando
15 $\text{Ca}(\text{OH})_2$, ou
- ii) pela conversão do composto de fórmula XI em seu sal de sódio, gerado *in situ* utilizando-se hidróxido de sódio, e subsequente deslocamento do
20 Na com Ca, usando acetato ou cloreto de cálcio para gerar o hemi-sal de fórmula I.

A reação de uma amina de fórmula II com 4-metil-3-oxopentanoato pode ser realizada em um ou mais solventes
25 como, por exemplo, os hidrocarbonetos (p/ex. hexano, heptano, xileno ou tolueno); pode ser feita também em presença de uma ou mais bases orgânicas como, por exemplo, trietilamina, piridina ou 1,2-etilenodiamina, em quantidades catalíticas.

A reação de um composto de fórmula IV com benzaldeído pode ser efetuada em um ou mais solventes como, por exemplo, hexano, heptano ou tolueno; em presença de uma
5 base orgânica (p/ex. piperidina, piridina ou β -alanina), ou em presença de um ácido orgânico (p/ex. ácido acético glacial ou ácido benzóico).

A reação de um composto de fórmula V com 4-
10 fluorobenzaldeído pode ser feita em presença de um catalisador (p/ex., cianeto de sódio, brometo de 3-etil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol ou cloreto de 3-benzil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol), sem solvente ou, em um solvente como, por exemplo, um polar (p/ex., metanol,
15 etanol, propanol ou isopropanol), um éter (p/ex., dioxano, éter dietílico ou tetraidrofurano) ou misturas deles, ou ainda, em presença de uma base orgânica (p/ex., trietilamina ou piridina). Alternativamente, a reação pode ser realizada em presença de excesso de base como, por
20 exemplo, trietilamina, que também atua como solvente.

A reação de um composto de fórmula VI com outro, de fórmula VII, pode ser feita em presença de um ou mais solventes, como hidrocarbonetos (p/ex., xileno, tolueno,
25 hexano ou heptano), éteres (p/ex., tetraidrofurano ou dioxano) ou misturas deles, na presença de um ácido orgânico (p/ex., píválico ou p-toluenossulfônico).

A desproteção de um composto de fórmula VIII pode ser realizada em uma faixa de temperaturas, que varia desde cerca de 10°C até a temperaturas de refluxo. Por exemplo, em temperaturas na faixa de 40 até cerca de 50°C, na
5 presença de uma base inorgânica (p/ex., hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de cálcio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio ou bicarbonato de potássio); em um ou mais solventes como, os polares (p/ex., metanol, etanol,
10 acetonitrila, isopropanol ou t-butanol), éteres (p/ex., tetraidrofurano, éter dietílico ou dioxano) ou misturas deles. Alternativamente, a desproteção pode ser realizada com catalisador de transferência de fase usando TBAB em solventes hidroalcoólicos como, por exemplo, etanol ou
15 metanol em temperatura de refluxo.

A redução de um composto de fórmula IX pode ser conduzida em presença de um agente redutor como, por exemplo, os complexos de boro-dimetilsulfeto ou boro-
20 tetraidrofurano; em um ou mais solventes, como os hidrocarbonetos (p/ex., hexano, n-heptano ou tolueno), os éteres (p/ex., tetraidrofurano, dioxano ou éter dietílico) ou misturas deles.

25 A clivagem do grupo cetálico de um composto de fórmula X por um ácido (p/ex., ácido clorídrico) pode ser realizada na faixa de temperaturas desde a ambiente (cerca de 25°C) até temperaturas de refluxo, preferencialmente entre cerca de 40 até cerca de 55°C, em presença de um ou mais

solventes, que podem ser solventes polares (p/ex., metanol, etanol ou isopropanol), éteres (p/ex., tetraidrofurano, dioxano ou éter dietílico), ou combinações deles.

5 O composto de fórmula XI pode ser convertido no hemi-sal de cálcio correspondente, de fórmula I, por um dos seguintes procedimentos:

10 i) primeiro converte-se o composto de fórmula XI no seu sal de sódio, tratando-o com NaOH em temperaturas entre cerca de 0 até cerca de 30°C (por exemplo, em temperatura entre cerca de 0 até cerca de 10°C) e, em seguida, substituindo-se o sódio pelo cálcio, usando acetato de cálcio em
15 um ou mais solventes alcoólicos como, por exemplo, metanol, etanol, etc., ou de éteres (p/ex., tetraidrofurano, dioxano ou éter dietílico), ou de combinações deles; ou

20 ii) submetendo o composto de fórmula XI a catálise de transferência de fase, usando brometo de tetrabutílamônio como catalisador e hidróxido de cálcio como base, em meio hidroalcoólico (por exemplo, metanol ou etanol) sob refluxo.

25

O processo descrito acima pode envolver uma ou mais das seguintes modalidades. Por exemplo, a reação de um composto de fórmula II pode ser realizada em tolueno. A reação de um composto de fórmula V pode ser feita em

presença de trietilamina, que também atua como solvente. A reação de um composto de fórmula VIII pode ser efetuada em acetonitrila ou mistura de metanol:tetraidrofurano (1:3), em presença de hidróxido de sódio, em temperaturas na faixa
5 entre 50 até cerca de 55°C, por 4-5 horas, ou por exemplo, a cerca de 30°C por aproximadamente 8-10 horas. A reação de um composto de fórmula IX pode ocorrer na faixa de temperaturas entre cerca de 40 até cerca de 45°C, por aproximadamente 5 horas. A reação de um composto de
10 fórmula X pode ser realizada em metanol:tetraidrofurano:água (1:1:1). A reação de um composto de fórmula XI pode ser feita em tetraidrofurano:água deionizada (1:1) ou etanol:água (4:1), na presença de brometo de tetrabutyl amônio, em uma faixa de temperatura entre cerca de 30 até
15 cerca de 50°C, por aproximadamente 2-8 horas.

Os processos descritos acima têm a vantagem de que, nenhuma das etapas envolve o uso de cromatografia em coluna como método de purificação, o que permite rendimentos mais
20 altos e os torna aplicáveis à produção em larga escala.

O composto de fórmula IV pode ser purificado dissolvendo-o em acetato de etila e lavando a fase de acetato com um ácido e, em seguida, com água deionizada. O
25 excesso de ácido pode ser removido lavando-se, sucessivamente, com solução de bicarbonato de sódio e água deionizada; o material pode, em seguida, ser concentrado e o sólido obtido adicionado a hexano e agitado até

precipitação do produto. Este pode, então, ser filtrado e seco.

O composto de fórmula V pode ser purificado lavando-se o produto bruto com hexano, a fim de remover as impurezas orgânicas, e secando-se o material, que pode ser dissolvido, então, em acetato de etila e particionado com água deionizada, a fim de remover as impurezas inorgânicas. A fase orgânica pode, em seguida, ser separada, seca e dissolvida em isopropanol, sob aquecimento. Resfriamento pode fornecer o produto sólido, que será filtrado e seco em estufa a vácuo, sob temperaturas entre cerca de 40 até cerca de 50°C, por aproximadamente 6 horas.

O composto de fórmula VI pode ser purificado dissolvendo-se o produto bruto junto com carvão ativado, em mistura de metanol e água, e refluxando-se a mistura. Após filtração, o resíduo obtido é lavado com mistura metanol:água (9:1), e o filtrado concentrado para se obter um sólido, que é suspenso em hexano, filtrado, e concentrado a vácuo.

A purificação do composto de fórmula VIII pode ser efetuada por resfriamento da mistura reacional até cerca de 0°C, e agitação até precipitação do produto, que será, então, filtrado, lavado com hexano, e seco.

A purificação do composto de fórmula IX pode ser feita: a) resfriando-se a mistura de reação até temperatura

ambiente, acidificando-se a mistura, filtrando-se e lavando-se o sólido obtido com água deionizada e acetonitrila. Esse sólido pode ser, depois, refluxado em álcool desnaturado e resfriado até precipitação do produto, 5 que será, então, filtrado, lavado com álcool desnaturado, e seco a vácuo; b) concentrando-se a mistura reacional e extraíndo-se com acetato de etila e água, separando-se a camada de acetato de etila e lavando-se esta com água salgada. A fase orgânica pode ser ainda acidificada, sendo 10 o excesso de ácido neutralizado com base e lavado com água deionizada. A mistura reacional deverá ser, então, concentrada e o resíduo triturado com hexano para formar um sólido, que será filtrado e seco a vácuo.

15 A purificação do composto de fórmula X poderá ser efetuada: a) dissolvendo-se o produto bruto em acetato de etila e lavando-se a camada de acetato, sucessivamente, com água deionizada, bicarbonato de sódio e água salgada; em seguida, concentrando-se o material para obter um sólido 20 que, será suspenso em hexano, filtrado e seco a vácuo; b) dissolvendo-se o produto bruto em mistura de isopropanol, água deionizada e ácido acético, e refluxando-se ao mesmo tempo em que se adiciona hidróxido de cálcio. A solução quente será, então, filtrada e o filtrado obtido resfriado 25 até a temperatura ambiente. O precipitado formado será filtrado, lavado com isopropanol e água gelados, secos a vácuo em temperatura de cerca de 60°C por, aproximadamente, 7-8 horas.

A purificação do composto de fórmula XI pode ser feita: a) dissolvendo-se o produto bruto em mistura de acetato de etila e tolueno (1:2) e lavando-se, sucessivamente, com água deionizada e água salgada. O
5 produto pode, então, ser isolado, suspenso em hexano a cerca de 40°C, por aproximadamente 1 hora, resfriado, filtrado e seco a vácuo, a cerca de 60°C, por aproximadamente 3 horas ; b) dissolvendo-se o produto bruto em 10% de acetato de etila em hexano, ao mesmo tempo em que
10 se aquece a temperaturas entre 40 e cerca de 50°C, por aproximadamente 1 hora. Resfriando-se até a temperatura ambiente (cerca de 25° C) e agitando-se por 1 hora, ou até que o produto precipite, filtrando-se, lavando-se com água e hexano e secando-se em estufa a vácuo.

15

O composto de fórmula I pode ser purificado: a) lavando-se o produto bruto com acetato de etila e secando-se a vácuo, em temperaturas na faixa entre cerca de 60 e 70° C por, aproximadamente, 10 horas, dissolvendo-se em
20 metanol e adicionando-se hidroxianisol butilado. A solução pode ser filtrada para ser obter um sólido, que pode ser seco em estufa a vácuo entre cerca de 40 e 50°C para formar o composto puro amorfo; b) refluxando-se o sal de cálcio bruto em mistura de acetato de etila e água (1:1), e
25 hidroxianisol butilado; filtrando-se a solução quente e resfriando-se o filtrado até que o produto precipite totalmente. Este pode, então, ser filtrado, lavado com acetato de etila e seco a vácuo para formar o composto puro amorfo; c) filtrando-se a mistura reacional quente,

resfriando-se o filtrado assim obtido e adicionando-se água deionizada, o produto precipita; filtrando-se, submetendo-se a refluxo em mistura de acetato de etila e água (1:1), e resfriando-se o material até precipitação do produto, que
5 pode, em seguida, ser separado, lavado com acetato de etila e seco em estufa a vácuo para formar o produto puro amorfo.

É importante esclarecer que os agentes redutores,
10 solventes, bases, catalisadores, ácidos, etc., específicos, mencionados no esquema de reações acima, podem ser substituídos por outros, conhecidos das pessoas versadas na técnica. Do mesmo modo, as temperaturas e o tempo das reações podem ser ajustados. Embora a presente invenção
15 seja descrita em termos de modalidades específicas, certas modificações e equivalências ficarão aparentes às pessoas versadas na técnica. Estas também se incluem no escopo da presente invenção.

20 Exemplo 1: Preparação de 4-[(4-metil-3-oxopentanoil) amino]benzoato de metila, de fórmula IV

A uma solução de 4-aminobenzoato de metila (250 g; 1,65 mols) em tolueno (2,4 L) foram adicionados 4-metil-3-oxopentanoato de metila (237,7 g; 1,648 mols) e
25 etilenodiamina (1,15 mL; 0,016 mol), e a mistura reacional foi refluxada por cerca de 20-25 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo sólido, que foi dissolvido em acetato de etila (2,4 L). A

fase orgânica foi lavada com ácido (p/ex., 0,5 L de ácido clorídrico 20% em peso) e água deionizada. Ele foi lavado, ainda, com solução a 10% de bicarbonato de sódio, seguida de água deionizada e água salgada. O solvente foi removido
 5 sob pressão reduzida e a ele acrescentou-se hexano, sob agitação. O sólido precipitou completamente sendo, então, filtrado, lavado com hexano e seco, fornecendo o produto desejado com 99,45% de pureza.

10 Rendimento: 358 g (1,5, em peso); LCMS: m/z (M+1) 265,09; faixa de fusão: 54-56°C; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,16-1,18 (d; 6H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,75-2,70 (m; 1H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,62 (s; 2H; CH_2); 3,89 (s; 3H; OCH_3); 7,62-7,65 (d; 2H; ArH); 7,98-8,01 (d; 2H; ArH); 9,51 (sl; NHCO).

15

Exemplo 2: Preparação de 4-{-2-benziliden-4-metil-3-oxopentanoil}amino}benzoato de metila, de fórmula V

A uma mistura do composto de fórmula IV (400 g; 1,52
 20 mols) e benzaldeído (177 g; 1,67 mols) em hexano (5,4 L) foi adicionada β -alanina (27 g; 0,3 mol), seguida de ácido acético glacial (54,6 g; 0,91 mol), sob agitação. A mistura reacional foi mantida sob refluxo durante cerca de 24 horas, com remoção constante de umidade, utilizando-se um
 25 equipamento de Dean-Stark. Ao final da reação, houve precipitação de um sólido, que foi filtrado e lavado com hexano (0,6 L). Este sólido foi dissolvido em acetato de etila (3,6 L) e, em seguida, adicionou-se água (1,2 L), sob agitação. As fases foram separadas e a camada

orgânica lavada com água salgada. O solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se um produto sólido, que foi dissolvido em isopropanol (0,85 L) sob aquecimento. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e o sólido precipitado. Este foi filtrado e lavado, sucessivamente, com isopropanol e hexano gelados. O sólido foi seco a vácuo (10 mbar) em temperatura de cerca de 40-50°C durante, aproximadamente, 6 horas, obtendo-se o produto desejado, sob a forma de mistura de isômeros E e Z.

10

Rendimento: 338 g (0,84, em peso); LCMS: m/z (M+1) 352,1; faixa de fusão : 154-156°C; RMN de ^1H (CDCl_3):

isômero E: δ 1,21-1,23 (d; 6H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,32-3,39 (m; 1H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,90 (s; 3H; OCH_3); 7,33-7,39 (m; 3H; ArH); 7,53-7,59 (m; 4H; ArH); 7,93 (s; 1H; H vinílico); 8,00-8,02 (d; 2H; ArH). (faixa de fusão da amostra analítica, 155,0-156,2°C)

isômero Z: δ 1,03-1,05 (d; 6H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,62-2,65 (m; 1H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,91 (s; 3H; OCH_3); 7,30-7,32 (m; 2H; ArH); 7,42-7,45 (m; 3H; ArH); 7,71-7,73 (d; 2H; ArH); 8,03-8,05 (d; 2H; ArH); 8,21 (s; 1H; H vinílico). (faixa de fusão da amostra analítica 145,6-146,3°C)

25 Exemplo 3: Preparação de 4-((2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-feniletíl]-4-metil-3-oxopentanoil}amino)benzoato de metila, de fórmula VI

A uma mistura do composto de fórmula V (100 g; 0,285 mols) em trietilamina (0,2 L) foram adicionados brometo de tiazol (17,94 g; 0,071 mol) e 4-fluorobenzaldeído (38,82 g; 0,313 mol). A mistura reacional foi deixada sob refluxo por
5 cerca de 8 horas. Ao final da reação, indicado por ccf ou monitoramento por HPLC, a trietilamina foi removida sob pressão reduzida. O sólido assim obtido foi dissolvido em acetato de etila (0,75 L), seguido da adição de água deionizada (0,25 L). A fase orgânica foi, então, separada
10 e a camada aquosa, lavada com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas, sucessivamente, com água deionizada, ácido (p/ex., 0,2 L de ácido clorídrico a 10%), base (p/ex., bicarbonato de sódio a 10%) e água salgada. O solvente foi removido sob pressão reduzida,
15 obtendo-se um sólido, que foi dissolvido em mistura de metanol e água (9:1; 0,75 L), sob aquecimento, adicionado de carvão ativado (7,5 g) e mantido sob refluxo. A solução quente foi filtrada, e o resíduo lavado com mistura de metanol e água (9:1). O filtrado foi resfriado a cerca de
20 0-5°C e o sólido que precipitou, separado por filtração. Este sólido foi suspenso em hexano (0,4 L), em temperatura de aproximadamente 40°C por 1 h, e filtrado. O produto foi seco a vácuo (10 mbar), em torno de 50°C, por cerca de 10-12 horas, fornecendo o produto com a qualidade desejada.

25

Rendimento: 156 g (0,93, em peso); faixa de fusão: 168,5-170°C; LCMS: m/z (M+1) 476,21

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,15-1,18 (d; 3H; $-\text{CH}_3$); 1,22-1,25 (d; 3H; $-\text{CH}_3$); 2,96-3,02 (m; 1H; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,89 (s; 3H; $-\text{OCH}_3$); 4,54-4,56 (d; 1H; $-\text{CO}-\text{CH}-\text{Ph}$); 5,33-5,36 (d; 1H; $-\text{CO}-\text{CH}-\text{CO}-$); 7,01-7,99 (m; 14H; Ar-H e -NH).

5

Exemplo 4: Preparação de 4-([1-{2-[(4R,6R)-6-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il]etil}-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-fenil-1H-pirrol-3-il]carbonil} amino)benzoato de metila, de fórmula VIII

10

Adicionou-se ácido píválico (44,2 g; 0,433 mol) a uma mistura do composto de fórmula VI (200 g; 0,421 mol) e éster t-butílico do ácido [6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-[1,3-dioxan-4-il]acético, de fórmula VII (137,9 g; 0,505 mol), em um sistema de solventes composto por heptano, tolueno e tetraidrofurano na proporção de 4:1:1 (2,52 L). A mistura reacional foi deixada sob refluxo por um período de 28 a 35 horas; em seguida, foi resfriada a cerca de 0°C e agitada até precipitação do produto. O precipitado foi filtrado, lavado com hexano (1 L) e seco a vácuo (10mbar), em temperatura em torno de 50°C , fornecendo o produto desejado.

20

Rendimento: 210 g (1,05 em peso); LCMS: m/z (M+1) 713,2; faixa de fusão: $158,8 - 159,5^\circ\text{C}$; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,03-1,06 (m; 1H; $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$); 1,30-1,36 (2 singletos; 6H; $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e m; 1H; $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ sinais sobrepostos); 1,43 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,52-1,54 (d; 6H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,66 (m; 2H; C-5 $-\text{CH}_2-$); 2,2-2,4 (m; 2H; $-\text{CH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$); 3,6 (m; 1H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

25

3,7 (m; 1H; C-4 >CHO-); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 3,85 (m; 1H; C-6 >CHO-); 4,1 (m; 2H; >NCH₂-); 6,97-7,85 (m; 14H; Ar-H e -NH).

Exemplo 5: Preparação do ácido 4-([1-{2-[(4R, 6R)-6-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-il] etil}-5-(4-fluorofenil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-il] carbonil)amino)benzóico, de fórmula IX

Adicionou-se hidróxido de sódio (2,5 eq. molares; solução aq. 1N) a uma solução do composto de fórmula VIII (425 g; 0,596 mol) em acetonitrila (4,25 L). Agitou-se a mistura reacional a 50-55°C, por 4 a 5 horas. Resfriou-se a mistura até cerca de 25°C e ajustou-se o pH para 5,5-6 com solução de ácido acético a 20%. Precipitou um sólido, que foi filtrado, e lavado com água deionizada e acetonitrila. O produto bruto assim obtido foi refluxado em álcool desnaturado (7,2 L) durante cerca de 1 hora. A mistura reacional foi resfriada a aproximadamente 25°C e mantida sob agitação por cerca de 5 horas, até completa precipitação do sólido. Em seguida, este foi filtrado, lavado com álcool desnaturado (0,42 L), e seco a vácuo (10 mbar), em temperatura em torno de 50°C, por aproximadamente 6 horas, obtendo-se o produto desejado.

Rendimento: 324,95 g (0,76, em peso); LCMS: m/z (M+1) 699,3; faixa de fusão: 239,9-241,7°C; RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,03-1,06 (m; 1H; >NCH₂CH₂-); 1,30-1,36 (2 singletos; 6H; >C(CH₃)₂ e m; 1H; >NCH₂CH₂- sobrepostos); 1,43 (s; 9H; -C(CH₃)₃); 1,52-1,54 (d; 6H; -CH(CH₃)₂); 1,64-1,68 (m; 2H; C-5 -

CH₂-); 2,2-2,4 (m; 2H; -CH₂COO^tBu); 3,6 (m; 1H; -CH(CH₃)₂);
 3,7 (m; 1H; C-4 >CHO-); 3,8 (m; 1H; C-6 >CHO-); 4,15-4,17
 (m; 2H; >NCH₂-); 6,97-7,92 (m; 14H; ArH e -NH).

5 Alternativamente, adicionou-se hidróxido de sódio (2,5
 eq.; solução aq. 1N) a uma solução do composto de fórmula
 VIII (100 g; 0,14 mol) em uma mistura de tetraidrofurano e
 metanol (1,0 L; 3:1). Manteve-se a mistura reacional sob
 agitação, em temperatura ambiente (30° C) por 8 a 10 horas.
 10 Os voláteis foram destilados sob pressão reduzida e, em
 seguida, adicionou-se acetato de etila e água (1:1), sob
 agitação, em temperatura ambiente. A fase orgânica foi
 separada e lavada com água salgada saturada, filtrando-se
 todo material insolúvel que precipitou. O pH da fase
 15 orgânica foi ajustado em 5,5-6 com solução de ácido
 acético 20% e, na sequência, lavou-se com água deionizada
 e solução de bicarbonato. Os voláteis orgânicos foram
 removidos sob pressão reduzida e o resíduo triturado com
 hexano, obtendo-se um sólido, que foi filtrado e lavado com
 20 hexano. Esse sólido foi seco a vácuo (10 mbar), em
 temperatura de aproximadamente 50°C por cerca de 6 horas,
 fornecendo o produto desejado.
 Rendimento: 60 g (0,6, em peso).

25 Exemplo 6: Preparação de ((4R, 6R)-6-{2-[2-(4-fluoro
 fenil)-4-({[4-(hidroximetil)fenil]amino}carbonil)-5-
 isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il]etil}-2,2-dimetil-1,3-
 dioxan-4-il)acetato de tert-butila, de fórmula X

Uma solução do composto de fórmula IX (100 g; 0,14 mol) em tetraidrofurano (0,7 L) foi aquecida a 40-45°C. A ela, adicionou-se complexo de boro-dimetilsulfeto (2,3 eq. de complexo BMS; solução 2M em tetraidrofurano). A mistura reacional foi agitada, nesta mesma temperatura, por cerca de 5 horas e, depois, resfriada a 20-25°C. A ela adicionou-se metanol, a fim de destruir o excesso do complexo BMS. Os voláteis orgânicos foram removidos a vácuo e o resíduo assim obtido foi dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com água deionizada, bicarbonato de sódio e água salgada. O solvente foi destilado sob pressão reduzida (10 mbar), a 50°C, obtendo-se o produto desejado sob a forma sólida. A massa reacional foi suspensa em hexano e filtrada. O produto obtido foi seco a vácuo (10 mbar), a aproximadamente 60°C, durante 7 a 8 horas e utilizado na etapa seguinte.

Rendimento: 95 g, (0,95, em peso); LCMS: m/z (M+1) 685,3; faixa de fusão: 193,8-194,6°C; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,03-1,06 (m; 1H; $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$); 1,30-1,36 (2 singletos, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$ e m; 1H; $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ sinais sobrepostos); 1,43 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,52-1,54 (d; 6H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,66-1,67 (m; 2H; C-5 $-\text{CH}_2-$); 2,2-2,4 (m; 2H; $-\text{CH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$); 3,58 (m; 1H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,68 (m; 1H; C-6 $>\text{CHO}-$); 3,82 (m; 1H; C-4 $>\text{CHO}-$); 4,07-4,17 (m; 2H; $>\text{NCH}_2-$); 4,57 (s; 2H; $-\text{PhCH}_2\text{OH}$); 6,87-7,21 (m; 14H; ArH e $-\text{NH}$).

Alternativamente, a mistura reacional, após ser arrefecida com metanol para destruição do excesso do complexo BMS, foi submetida a destilação sob pressão

reduzida para diminuir o teor de voláteis ao mínimo possível. Em seguida, deixou-se que ela alcançasse a temperatura ambiente. Adicionou-se ácido acético, juntamente com isopropanol e água deionizada. Aqueceu-se, então, a mistura reacional até temperatura de refluxo e adicionou-se hidróxido de cálcio. O material foi filtrado a quente. Resfriamento do filtrado a 20-25°C resultou na precipitação de um produto sólido, que foi filtrado e lavado com mistura fria de isopropanol e água. O produto desejado, assim obtido, foi seco a vácuo (10 mbar), a 60°C, por 7-8 horas, e utilizado na próxima etapa.

Exemplo 7: Preparação do éster t-butílico do ácido (3R, 5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-4-({[4-(hidroximetil)fenil]amino} carbonil)-5-isopropil-3-fenil-1H-pirrol-1-il]-3,5-diidroxí heptanóico, de fórmula XI

Adicionou-se ácido clorídrico (solução aquosa 1N) a uma solução do composto de fórmula X (25 g; 0,036 mol) em mistura de metanol e tetraidrofurano 1:1 (0,125 L), em temperatura ambiente. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante cerca de 5 horas, ou até que a reação estivesse completa. A mistura foi arrefecida com bicarbonato de sódio (1,53 g; 0,018 mol) e submetida a pressão reduzida para remoção dos voláteis orgânicos. O resíduo obtido foi misturado a acetato de etila e tolueno (1:2; 0,5 L). A fase orgânica foi lavada, sucessivamente, com água deionizada e água salgada. Remoção do solvente, a vácuo, resultou em um produto sólido, que foi suspenso em

hexano, a aproximadamente 40°C, por cerca de 1 hora. Em seguida, o material foi resfriado a, ~25°C e filtrado. O sólido obtido foi seco a vácuo (20 mm), a aproximadamente 60°C, por cerca de 3 horas.

5

Rendimento: 22 g, (0,88, em peso); LCMS: m/z (M+1) 645,2; faixa de fusão: 144,6-146,1°C; RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20-1,24 (m; 1H; $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$); 1,40-1,45 (s; 9H; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ e m; 1H; $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ sobrepostos); 1,52-1,54 (d; 6H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,62
10 (m; 2H; C-4 $\text{CH}_2(-\text{CHOH})_2$); 2,3-2,32 (d; 2H; $-\text{CH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$); 3,56-3,59 (m; 1H; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,72 (sl; 2H; 2xOH); 3,78 (m; 1H; C-5 $>\text{CHOH}$); 3,93 (m; 1H; C-3 $>\text{CHOH}$); 4,07-4,14 (m; 2H; $>\text{NCH}_2-$); 4,57 (s; 2H; $-\text{PhCH}_2\text{OH}$); 6,87-7,19 (m; 14H; ArH e $-\text{NH}$).

15 Alternativamente, o composto de fórmula X (200 g; 0,29 mol) ao ser submetido a hidrólise ácida em mistura de tetraidrofurano:metanol:água (1:1:1; 3 L), a aproximadamente 50°C, em presença de HCl 1N (0,5 eq. molar) por 1 a 2 horas, forneceu o composto desejado, em
20 solução. A mistura reacional foi arrefecida com bicarbonato de sódio (15,96 g; 0,19 mol) e os voláteis orgânicos destilados, diminuindo-se o volume reacional total em 50%. À mistura reacional foi acrescentada solução de 10% de acetato de etila em hexano (2 L) e o material
25 submetido a temperatura em torno de 40-50°C, por cerca de 1 hora. Em seguida, essa mistura foi resfriada a ~25°C e mantida sob agitação, nesta mesma temperatura, por aproximadamente 1 hora, para completa precipitação. O produto assim obtido foi filtrado, e lavado com água (0,2

fornecendo a forma amorfa desejada do composto de fórmula I (44 g).

Rendimento total: 44 g; (0,73; em peso); LCMS: m/z (M+1)
 5 589,1; RMN de ^1H (CD_3OD): δ 1,36-1,39 (m; 1H; C-6>NCH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$);
 1,46-1,47 (d; 6H; CH(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$); 1,51-1,53 (m; 1H; C-6>NCH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$
 sobreposto com CH(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$); 1,67-1,68 (m; 2H; C-4CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (-CHOH) $_2$)
 2,22-2,32 (m; 2H; C-2-CH $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COO}^-$); 3,33-3,37 (m; 1H; CH(CH $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$);
 3,64-3,65 (m; 1H; C-5>CH $\underline{\text{C}}\text{H}$ OH); 3,89 (m; 1H; C-3>CH $\underline{\text{C}}\text{H}$ OH); 3,99-4,06
 10 (m; 2H; C-7>NCH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -); 4,51 (s; 2H; -PhCH $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ OH); 7,02-7,12
 (m; 7H; ArH); 7,20-7,24 (m; 4H; ArH); 7,27-7,29 (m; 2H; ArH).

Alternativamente, o composto de fórmula XI (80 g;
 0,124 mol) em tetraidrofurano e água deionizada (1:1; 0,8
 15 L) foi agitado em temperatura ambiente, com hidróxido de
 sódio (sol. aq. 1N; 1,2 eq.) por 2-3 horas, em temperatura
 em torno de 30°C. O tetraidrofurano foi, então, removido
 sob pressão reduzida, e o resíduo colocado em mistura de
 acetato de etila e água. A fase aquosa, contendo o produto
 20 desejado, foi separada e lavada com acetato de etila. A
 essa camada aquosa, adicionou-se acetato de cálcio (0,6
 eq.), sob agitação, ocorrendo a precipitação do produto
 desejado. À solução aquosa com o precipitado adicionou-se
 acetato de etila, de modo a obter uma proporção 1:1 de
 25 acetato de etila e água; acrescentou-se também
 hidroxianisol butilado (0,05 mol %) e deixou-se a mistura
 sob refluxo a fim de dissolver os sólidos. A solução quente
 foi filtrada e deixada sob agitação até atingir a
 temperatura ambiente (25-30°C), quando o desejado sal de

cálcio do composto de fórmula I precipitou. O produto foi, então, filtrado, lavado com acetato de etila e seco a vácuo (10 mm), a 55-65°C, por 10-12 horas (rendimento 60 g; 0,75 em peso). O composto desejado, de fórmula I, foi obtido acima e, posteriormente, tratado de modo a produzir, de modo consistente, uma única forma alomórfica, isto é, a forma amorfa do composto de fórmula I. Para isto, a uma solução do composto de fórmula I (25 g) em metanol (500 ml) adicionou-se hidroxianisol butilado (0,05 mol%), filtrou-se e secou-se, utilizando a técnica de secagem por spray, para se obter a forma amorfa desejada (20,5 g).

Rendimento: 0,82 em peso; rendimento total: 0,61

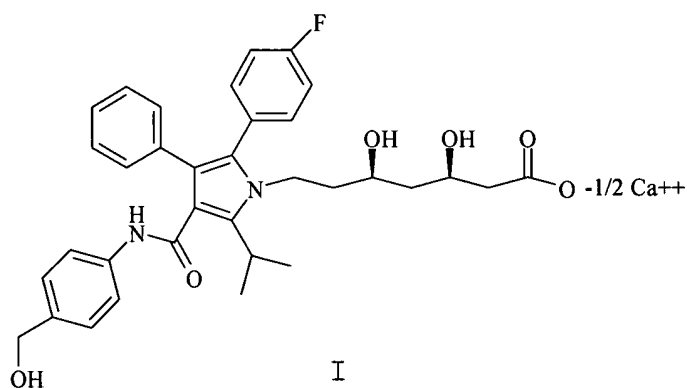
15

Alternativamente, uma mistura do composto de fórmula XI (80 g; 0,124 mol), hidróxido de cálcio (13,8 g; 0,186 mol) e brometo de tetrabutilamônio (2 g; 5 mol %) em etanol:água (4:1; 0,8 L) foi aquecida a cerca de 50°C por 5 a 8 horas, sob agitação. Acompanhamento por ccf ou HPLC mostrou o consumo dos reagentes. A mistura reacional foi filtrada a quente (~50°C), e o filtrado resfriado até a temperatura ambiente (~25°C) antes de se adicionar água deionizada (2,4 L), sob agitação. O precipitado foi filtrado, lavado com água (0,16 L) e seco por sucção. A torta úmida obtida foi submetida a refluxo em mistura de acetato de etila:água (1:1; 1,6 L) até dissolução completa dos sólidos. A mistura reacional foi resfriada a 25° C, sob agitação, durante cerca de 2 horas, fornecendo o

composto de fórmula I com a qualidade desejada. O sólido foi filtrado, lavado com acetato de etila (0,32 L), seco por sucção e, depois, seco nas condições descritas acima, rendendo 50,5 g (0,63, em peso). Tratamento adicional do
5 produto como descrito acima, forneceu o composto amorfo de fórmula I.

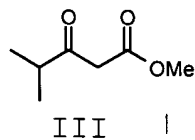
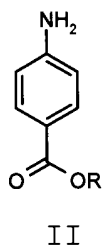
REIVINDICAÇÕES

1. Processo de produção do hemi-sal de cálcio do ácido
(3R, 5R)-7-[2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-
5 hidroximetilfenilamino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-
diidroxihexanoico, de fórmula I,

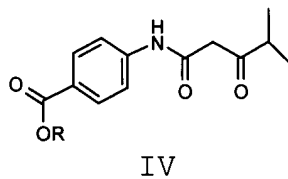


de sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis,
polimorfos, pró-drogas, estereoisômeros, formas
tautoméricas, N-óxidos e metabólitos deles, caracterizado
pelo fato de que compreende:

- (a) reação de um composto de fórmula II com outro, de
fórmula III,

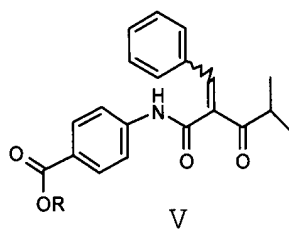


para formar um composto de fórmula IV (em que R é
igual a alquila, arila or arilalquila);



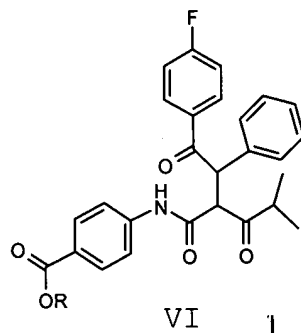
5

(b) reação do composto de fórmula IV com benzaldeído para formar um composto de fórmula V;



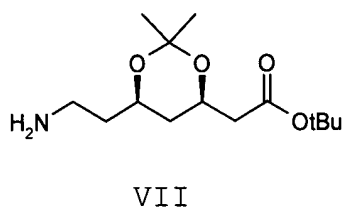
10

(c) reação do composto de fórmula V com 4-fluorobenzaldeído para formar um composto de fórmula VI;



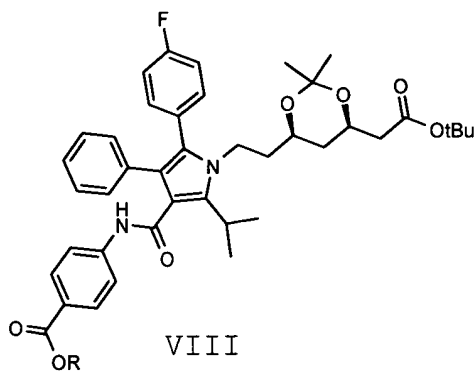
20

(d) reação de um composto de fórmula VI com outro, de fórmula VII,

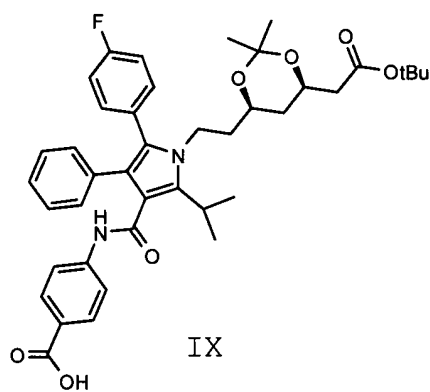


30

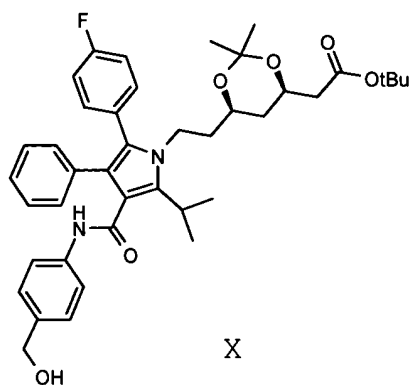
para formar um composto de fórmula VIII;



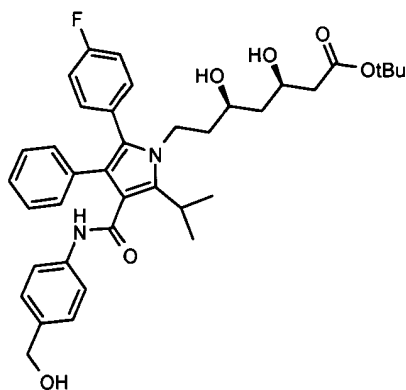
(e) desproteção do composto de fórmula VIII, para formar um composto de fórmula IX;



(f) redução do composto de fórmula IX para formar um composto de fórmula X;



(g) desproteção do composto de fórmula X para formar um composto de fórmula XI; e



XI

(h) conversão do composto de fórmula XI no de fórmula I,

em que a purificação de quaisquer dos produtos das etapas (a) a (h) é realizada sem o uso de cromatografia em coluna, e em que a reação da etapa (h) envolve a conversão "one-pot" do composto de fórmula XI no sal de cálcio de fórmula I.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (a) envolve reação em tolueno.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (c) envolve trietilamina.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (e) é feita com um ou mais solventes, selecionados entre acetonitrila, propionitrila, dimetilsulfóxido, dimetilformamida e dimetóxietano ou metanol:tetraidrofurano (1:3), em presença de hidróxido de sódio, em temperaturas variando entre cerca de 50 até cerca de 55°C, durante 4 a 5 horas, ou em temperatura em torno de 30°C durante 8 a 10 horas.
- 10 5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (f) é realizada em temperaturas na faixa entre cerca de 40 até em torno de 45° C durante, aproximadamente, 5 horas.
- 15 6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (g) é realizada em metanol: tetraidrofurano: água (1:1:1).
- 20 7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (h) é realizada em tetraidrofurano: água deionizada (1:1).
8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a etapa (h) é realizada em etanol:água (4:1), em presença de hidróxido de cálcio e de um catalisador de transferência de fase selecionado entre haleto de tetralquilamônio, hidrogeno-sulfato de tetrabutylamônio, tiocianato de tetrabutylamônio,
- 25

tetrafluoroborato de tetrabutyl amônio, cloreto de benziltributilamônio e haleto de tetralquillfosfônio.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado pelo fato de que a etapa (h) é realizada em uma faixa de temperatura entre cerca de 30 e 50°C, durante um tempo entre, aproximadamente, 2 a 8 horas.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1,
10 caracterizado pelo fato de que o produto da etapa (h) é amorfo.

RESUMO

**PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DO HEMI-SAL DE CÁLCIO DO ÁCIDO
(3R,5R)-7-[2-(4-FLUOROFENIL)-5-ISOPROPIL-3-FENIL-4-[(4-
HIDROXIMETILFENILAMINO) CARBONIL]-PIRROL-1-IL]-3,5-DIIDROXI
5 HEPTANÓICO**

A presente invenção se refere a processos para a
produção do hemi-sal de cálcio do ácido (3R,5R)-7-[2-(4-
fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-[(4-hidroximetilfenil
10 amino)carbonil]-pirrol-1-il]-3,5-diidroxieptanóico.