



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017002873-5 B1

(22) Data do Depósito: 29/07/2015

(45) Data de Concessão: 28/03/2023

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAR INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRA-HIDROQUINOLINA

(51) Int.Cl.: C07D 215/42; C07D 401/12; A61K 31/47; A61K 31/4725; A61P 3/06; (...).

(30) Prioridade Unionista: 12/08/2014 NL PCT/NL2014/050556.

(73) Titular(es): NEWAMSTERDAM PHARMA B.V..

(72) Inventor(es): JOHN FORD; JOHANNES PAULUS GERARDUS SEERDEN; AMANDINE LEDRU.

(86) Pedido PCT: PCT NL2015050555 de 29/07/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/024858 de 18/02/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/02/2017

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE TETRA-HIDROQUINOLINA. A presente invenção se refere a um processo para a preparação de intermediários sintéticos os quais podem ser usados na preparação de derivados de tetra-hidroquinclina, cujos derivados têm uma atividade inibidora contra proteína de transferência de colesterol (CETP), mostram efeitos de aumentar o nível de colesterol HDL e diminuir o nível de colesterol LDL, e podem ser usados para o tratamento e/ou prevenção de doenças, tais como doenças arterioscleróticas, hiperlipidemia, dislipidemia e semelhantes.

**PROCESSO PARA PREPARAR INTERMEDIÁRIOS SINTÉTICOS PARA
PREPARAR DERIVADOS DE TETRA-HIDROQUINOLINA**

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

[1] A presente invenção se refere a um processo para a preparação de intermediários sintéticos os quais podem ser usados na preparação de derivados de tetra-hidroquinolina, cujos derivados têm uma atividade inibidora contra proteína de transferência de colesterol (CETP), mostram efeitos de aumentar o nível de colesterol HDL e diminuir o nível de colesterol LDL, e podem ser usados para o tratamento e/ou prevenção de doenças, tais como doenças arterioscleróticas, hiperlipidemia, dislipidemia e semelhantes.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[2] Estudos epidemiológicos prospectivos demonstraram uma forte associação entre os níveis de lipoproteína-colesterol de baixa densidade (LDL-C) e o risco de doença cardiovascular (CVD) [1]. A aplicação subsequente da terapia com estatinas para diminuir esses níveis aterogênicos de LDL-C resultou em uma redução acentuada da morbidade e mortalidade relacionadas à CVD: cada diminuição de 1 mmol/L no LDL-C resulta em uma redução estimada de 22% dos eventos de CVD e uma redução de 10% da mortalidade por todas as causas [2]. Não obstante esses benefícios impressionantes, persiste um grande fardo de doença residual que tem um grande impacto tanto em pacientes individuais como em custos globais de saúde [3]. Novos agentes terapêuticos são necessários para reduzir ainda mais o risco de CVD residual em pacientes.

[3] Uma nova abordagem que reduz o LDL-C e eleva os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) é inibir a proteína de transferência de éster colesterol (CETP). A CETP é uma proteína plasmática secretada principalmente pelo fígado e tecido adiposo. A CETP medeia a transferência de ésteres de colesterol de HDL para partículas

contendo apolipoproteína B (Apo B) (principalmente LDL e lipoproteína de baixa densidade VLDL) em troca de triglicerídeos, diminuindo assim o teor de colesterol em HDL em favor de LDL. Deste modo, a hipótese da inibição de CETP é reter os ésteres de colesterol em HDL-C e diminuir o teor de colesterol da fração aterogênica Apo B.

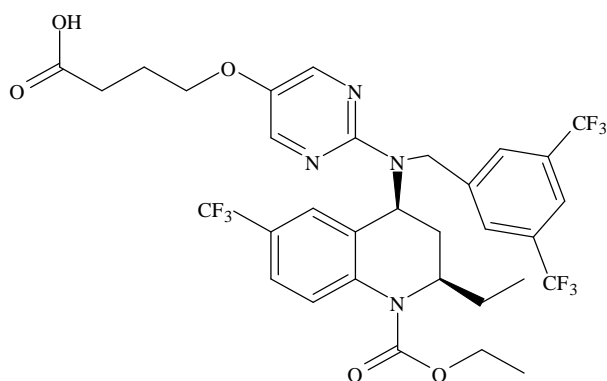
[4] Apesar das evidências que suportam o potencial da inibição de CETP na redução da morbidade cardiovascular, o desenvolvimento clínico de inibidores de CETP não tem sido simples. O primeiro composto a progredir para ensaios clínicos de fase III foi o torcetrapibe que, embora tenha mostrado eficácia, foi retirado do desenvolvimento devido a preocupações de segurança, incluindo um aumento inesperado de eventos cardiovasculares e morte quando em combinação com atorvastatina, em comparação com atorvastatina isoladamente.

[5] Outro inibidor da CETP, o dalcetrapibe, que entrou em ensaios clínicos de fase IIb, mostrou ser um inibidor fraco que aumentou o HDL-C em 30-40% com efeitos mínimos sobre as concentrações de LDL-C, mas não pareceu exibir os efeitos fora do alvo do torcetrapibe [11-13]. Recentemente, o desenvolvimento do dalcetrapibe foi também terminado com base na futilidade em um estudo de fase III que foi realizado com este composto.

[6] Mais dois inibidores da CETP, anacetrapibe e evacetrapibe, estão atualmente em ensaios clínicos de fase III. No entanto, uma desvantagem da utilização destes inibidores de CETP é que, devido à dosagem relativamente elevada que tem de ser utilizada para obter a inibição de CETP, podem ocorrer mais efeitos colaterais mais fortes. Isso pode ter uma influência negativa tanto no bem-estar físico do paciente como na adesão do paciente.

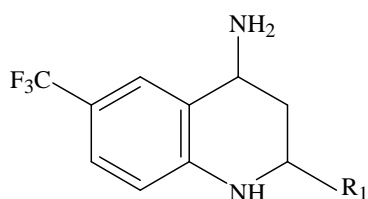
[7] Os inventores atuais superaram com êxito as desvantagens acima mencionadas proporcionando um inibidor de

CETP potente e bem tolerado e uma composição farmacêutica do mesmo. Este inibidor de CETP é o derivado de tetra-hidroquinolina referido como Composto A e tem a seguinte fórmula estrutural:



[8] Os estudos clínicos mostraram que o Composto A (ou um sal do mesmo) é um potente inibidor de CETP. Em comparação com outros inibidores de CETP conhecidos, apenas uma dose relativamente baixa de Composto A é necessária para atingir a inibição completa da CETP. Tipicamente, doses repetidas uma vez por dia tão baixas quanto 2,5 mg de Composto A provaram ser já suficientes para atingir uma inibição de CETP quase completa. Estas são dosagens consideravelmente mais baixas do que tinham de ser utilizadas para outros inibidores de CETP. Além disso, estudos clínicos mostraram também que o Composto A é bem tolerado e que não conduz a efeitos secundários graves.

[9] Para a preparação de derivados de tetra-hidroquinolina, tais como o Composto A, utilizou-se os intermediários de acordo com a fórmula I



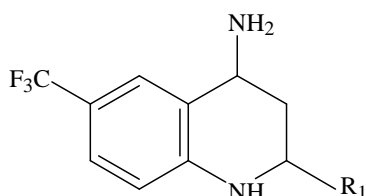
fórmula I

[10] Embora estes tipos de intermediários sejam muito úteis na preparação de derivados de tetra-hidroquinolina, tais como o Composto A, com os métodos atuais para preparar estes tipos de intermediários, tal como descrito em WO2007/116922, o rendimento total é relativamente baixo. Além disso, materiais de partida e catalisadores relativamente caros têm de ser usados, tais como ácido (*R*)-3-aminovalérico e paládio, respectivamente. Além disso, nos métodos atuais de problemas de fabricação surgem com equipamentos de fabricação de corrosão de flúor residual.

[11] Por conseguinte, existe uma necessidade de um processo eficiente e rentável para preparar intermediários de acordo com a fórmula I, que podem ser utilizados na preparação adicional de derivados de tetra-hidroquinolina com propriedades de inibição de CETP, tais como o Composto A.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

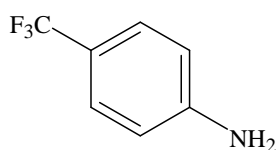
[12] Um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para a preparação do composto de fórmula I ou um sal do mesmo:



fórmula I

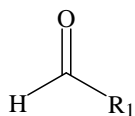
em que compreende as etapas de:

(a) reagir 4-aminobenzotrifluoreto de acordo com a fórmula II



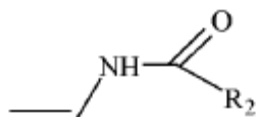
fórmula II

com um aldeído de acordo com a fórmula III



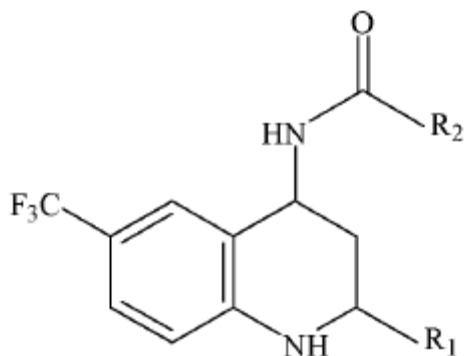
fórmula III

e com um composto de acordo com a fórmula IV



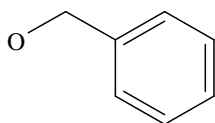
fórmula IV

na presença de um solvente e, opcionalmente, um ou mais catalisadores para formar o composto de fórmula V



fórmula V

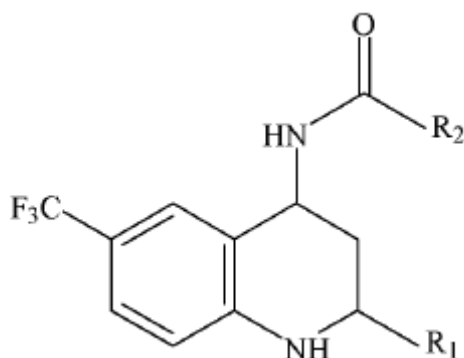
em que R_1 é H ou C_1-C_3 alquil, de preferência CH_2CH_3 ; R_2 é H, C_1-C_3 alquil ou



(b) hidrolisar o composto de fórmula V para formar o composto de fórmula I.

[13] Com o processo da presente invenção é agora possível preparar eficientemente, com materiais de partida relativamente baratos, com poucos subprodutos e com um bom rendimento os compostos intermediários de acordo com a fórmula I. Como mencionado acima, estes compostos podem ser utilizados na preparação adicional de derivados de tetra-hidroquinolina, tal como o Composto A.

[14] No processo de acordo com a presente invenção, é utilizada uma chamada reação de Povarov de três componentes. Um passo chave neste processo é a formação do chamado produto Povarov de acordo com a fórmula V:

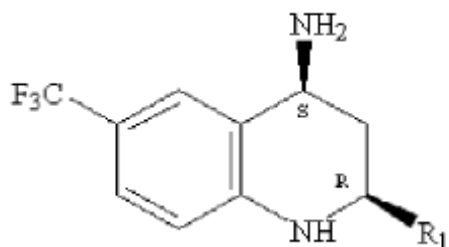


fórmula V

Este intermediário pode ser preparado com materiais de partida relativamente baratos e podem eficientemente ser hidrolisados para formar o composto de acordo com a fórmula I.

[15] Assim, um segundo aspecto da presente invenção refere-se ao intermediário de acordo com a fórmula V tal como este intermediário não foi preparado antes.

[16] Um terceiro aspecto da presente invenção diz respeito à utilização do intermediário de acordo com a fórmula V na preparação de um composto de acordo com a fórmula I, em particular na preparação do 2*R*, 4*S* enantiômeros dos mesmos de acordo com a fórmula Ia, que os enantiômeros podem ser utilizados na preparação do Composto A.



fórmula I-a

[17] Assim, um último aspecto da presente invenção relaciona-se com a utilização do composto de acordo com a fórmula V na preparação do Composto A.

DEFINIÇÕES

[18] O termo '*farmaceuticamente aceitável*' tal como aqui utilizado tem o seu significado convencional e refere-se a compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito do julgamento médico, adequados para contato com os tecidos de mamíferos, especialmente em seres humanos, sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica e outras complicações de problemas comensuráveis com uma razão benefício/risco razoável.

[19] O termo '*sal*' tal como aqui utilizado tem o seu significado convencional e inclui os sais de adição de ácido e de base.

[20] O termo '*tratamento*', tal como aqui utilizado, tem o seu significado convencional e refere-se a tratamento curativo, paliativo e profilático.

[21] O termo '*doença cardiovascular*' tem o seu significado convencional e inclui arteriosclerose, doença vascular periférica, dislipidemia, betalipoproteinemia dislipidemia mista, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, angina, isquemia, isquemia cardíaca, derrame cerebral, enfarte do miocárdio, lesão de reperfusão, restenose após angioplastia, hipertensão, infarto cerebral e acidente vascular cerebral.

a. O termo "*halo*", "*átomo de halogênio*" ou "*halogênio*" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[22] O termo "*alquil*" ou "*grupo alquil*", tal como aqui utilizado, tem o seu significado convencional e refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto saturado linear ou ramificada possuindo 1 a 10 átomos de carbono e uma cadeia de

hidrocarboneto saturado cíclico possuindo de 3 a 10 átomos de carbono.

[23] O termo "*C₁-C₃ alquil*" tal como aqui utilizado tem o seu significado convencional e refere-se a um grupo alquil possuindo 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos alquil são metil, etil, propil e isopropil.

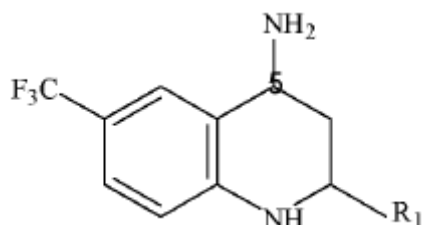
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[24] Um processo para a preparação de derivados de tetra-hidroquinolina tem sido descrito no documento WO 2007/116922. Apesar de os derivados de tetra-hidroquinolina, tal como o Composto A, possam ser preparados com o processo acima indicado, este processo era de baixo rendimento e gerado um elevado nível de produtos secundários indesejados. Além disso, materiais de partida dispendiosos, tais como (R)-3-aminovalérico, foram utilizados neste processo. Verificou-se que, em particular, a preparação dos compostos de acordo com a fórmula I (tal como o composto racêmico B no processo acima) era problemática e dispendiosa.

[25] A fim de ultrapassar estes problemas, um processo melhorado para a preparação dos compostos de acordo com a fórmula I foi desenvolvido pelos presentes inventores. Verificou-se surpreendentemente que com a chamada reação de Povarov de três componentes, compostos de acordo com a fórmula I poderiam ser preparados.

[26] A reação de Povarov é uma reação de 3 componentes em que um *cis*-2-alkil-4-amino-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina é formado em um passo estereosseletivo a partir de uma anilina, um aldeído e uma enamina (Tetrahedron 2009, 65, 2721). A utilização desta reação foi referida na literatura, contudo a sua aplicação na preparação de ingredientes farmacêuticamente ativos tem sido limitada devido a preocupações sobre estabilidade de armazenamento e pureza do produto.

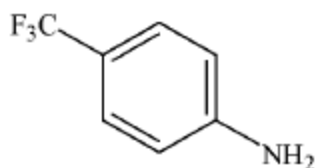
[27] Assim, um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para a preparação do composto de fórmula I ou um sal do mesmo:



fórmula I

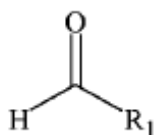
em que compreende as etapas de:

(a) reagir 4-aminobenzotrifluoreto de acordo com a fórmula II



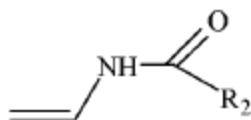
fórmula II

com um aldeído de acordo com a fórmula III



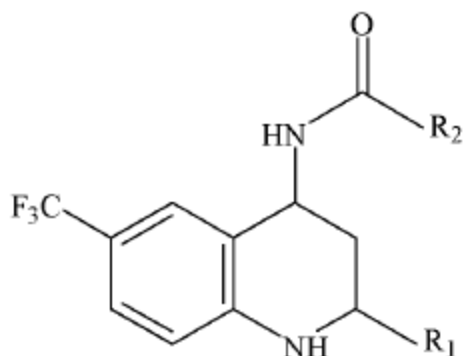
fórmula III

e com um composto de acordo com a fórmula IV



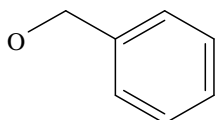
fórmula IV

na presença de um solvente e, opcionalmente, um ou mais catalisadores para formar o composto de fórmula V



fórmula V

em que R_1 é H ou C_1-C_3 alquil, de preferência CH_2CH_3 ; R_2 é H, C_1-C_3 alquil ou



(b) hidrolisar o composto de fórmula V para formar o composto de fórmula I.

[28] Com o processo da presente invenção é agora possível preparar eficientemente, com materiais de partida relativamente baratos e com um bom rendimento os compostos intermediários de acordo com a fórmula I sem muitos subprodutos indesejáveis.

[29] Para a preparação do Composto A é preferido usar no processo da presente invenção os compostos em que R_1 é CH_2CH_3 e R_2 é H. Em tal caso, o aldeído de acordo com a fórmula III é propionaldeído e o composto de acordo com a fórmula IV é N-vinilformamido.

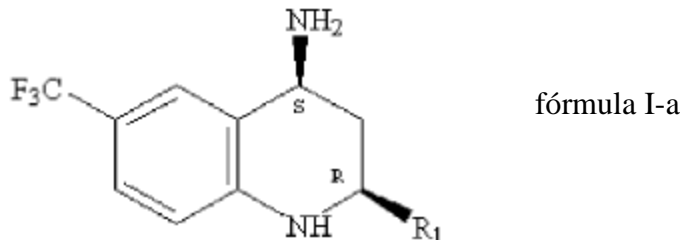
[30] Após a realização das etapas a) e b) do presente processo, obtém-se um intermediário chave de acordo com a fórmula I que pode ser utilizado na preparação adicional de derivados de tetra-hidroquinolina, tais como o Composto A.

[31] Uma vez que os compostos de acordo com a fórmula I são quirais, pode ser desejável separar ou purificar pelo menos parcialmente os diferentes enantiômeros do composto de

fórmula I. Tal separação ou purificação é bem conhecida na técnica e vários métodos estão prontamente disponíveis para o versado na técnica executar tal separação ou purificação.

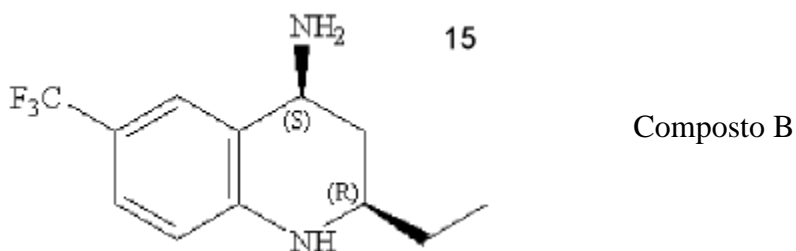
[32] Uma forma preferida de, pelo menos, parcialmente separar ou purificar os diferentes enantiômeros é o uso de agentes de resolução quirais, tais como ácido L-tartárico ou um derivado do mesmo, tal como di-*p*-toluoil-L-ácido tartárico.

[33] Para a preparação de derivados de tetra-hidroquinolina possuindo propriedades inibidoras de CETP, tais como o Composto A, a utilização do 2*R*, 4*S* enantiômeros dos compostos de acordo com a fórmula I são mais frequentemente necessários. Assim, em outra etapa c) do processo da presente invenção, o 2*R*, 4*S*-enantiômero de acordo com a fórmula Ia



é de preferência separado dos outros estereoisômeros.

[34] No que diz respeito à preparação do Composto A é preferido separar dos outros estereoisômeros do composto B (também referido no documento WO2007/116922 como (2*R*,4*S*)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-4-ilamina)):



[35] De preferência, a separação ou a purificação dos compostos de acordo com a fórmula I é tal que o composto de acordo com a fórmula I-a ou o composto B é obtido com uma pureza de pelo menos 99% de excesso enantiomérico (EE), de preferência, pelo menos, 99,6% e. e, mais preferencialmente pelo menos 99,7% de e. e.

[36] Depois de terem obtido estes compostos, podem fazer-se reagir derivados de tetra-hidroquinolina com propriedades de inibição de CETP, tais como o Composto A, utilizando o mesmo processo que foi descrito em WO2007/116922.

[37] Em uma modalidade preferida da invenção, a estequiometria da reação entre o composto aldeído com a fórmula III, o composto amida com a fórmula IV e o 4-aminobenzotrifluoreto com a fórmula II varia de 0,5-5(:)1(:)0,5-1, respectivamente.

[38] O rendimento dos compostos de acordo com a fórmula I também pode ser dependente do solvente usado no passo a). De um modo preferido, o solvente utilizado é diclorometano, acetonitrila, acetato de etila, tolueno ou uma mistura dos mesmos. Se R_1 é CH_2CH_3 e R_2 é H, a reação do passo a) é preferencialmente realizado em diclorometano, acetonitrila ou uma mistura de tolueno e diclorometano.

[39] Em uma modalidade preferida da presente invenção, o catalisador utilizado no passo a) da presente invenção é um ácido, de preferência um ácido de Brønsted ou um ácido de Lewis.

[40] Em uma modalidade ainda mais preferida de acordo com a invenção, a reação entre o aldeído com a fórmula III, o composto com a fórmula IV e o 4-aminobenzotrifluoreto com fórmula II é conduzida na presença do catalisador de ácido de ácido 4-toluenossulfônico. Existem vários modos de adição que podem resultar com êxito no produto desejado. Um modo de

adição simultânea, é preferível, de modo a evitar a formação de impurezas de difícil remoção relacionadas com o produto.

[41] De um modo preferido, no passo a) do processo da presente invenção, uma mistura de 4-aminobenzotrifluoreto de acordo com a fórmula II e o catalisador são adicionados, simultaneamente, para a adição do composto de acordo com a fórmula IV e o aldeído de acordo com a fórmula III.

[42] Alternativamente, o aldeído de acordo com a fórmula III, o composto de acordo com a fórmula IV e o 4-aminobenzotrifluoreto de acordo com a fórmula II são primeiro misturados em um solvente de acordo com a invenção, antes de contactar os compostos do catalisador.

[43] Alternativamente, o aldeído de acordo com a fórmula III e o 4-aminobenzotrifluoreto de acordo com a fórmula II são primeiro dissolvidos em um solvente de acordo com a invenção, antes de contactá-los com o composto de acordo com a fórmula IV e um catalisador de acordo com a invenção.

[44] Com o objetivo de melhorar ainda mais o rendimento e a pureza dos compostos de acordo com a fórmula I, os inventores descobriram que é benéfico separar o composto de fórmula V (isto é, o produto Povarov) formado no passo (a) a partir da mistura de reação antes de realizar o passo subsequente (b).

[45] De um modo preferido, o composto de fórmula V é separado antes do passo (b), por meio de precipitação e/ou procedimentos de filtração. A precipitação do composto de fórmula V a partir do produto da reação pode ser realizada por meio da adição de um solvente não polar à referida mistura de reação. Os solventes não polares preferidos são heptanos, ciclohexano ou uma mistura dos mesmos.

[46] Se necessário, a purificação é conseguida por meio de um processo de precipitação em dois passos com o composto de fórmula V. Para esta finalidade, o composto com a fórmula

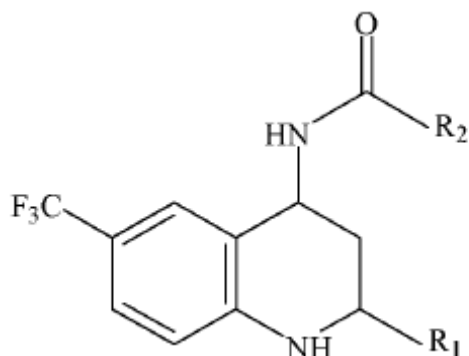
V é, de preferência, em um primeiro passo precipitado com heptanos ou ciclo-hexano ou uma mistura dos mesmos e subsequentemente recristalizado com acetona, isopropanol, acetato de etila ou éter metil-terc-butila em um segundo passo de precipitação. Além disso, a precipitação e/ou recristalização pode ser realizada para aumentar ainda mais a pureza do composto com a fórmula V.

[47] No passo b) do processo da presente invenção, o composto com a fórmula V é hidrolisado para formar o composto de fórmula I. De preferência, tal hidrólise é realizada por aquecimento de uma mistura compreendendo o composto V, durante 1 a 3 horas a uma temperatura de 45 a 80°C na presença de um ácido aquoso, preferivelmente ácido clorídrico.

[48] Em uma modalidade preferida do processo da presente invenção, o composto de acordo com a fórmula V, é hidrolisado na presença de um álcool, de preferência etanol, e de um ácido aquoso.

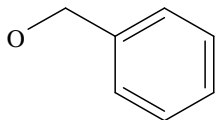
[49] Os compostos de acordo com a fórmula I-a e, em particular, o composto B são preferivelmente utilizados ainda na preparação de derivados de tetra-hidroquinolina que possuem propriedades inibidoras de CETP, tais como o Composto A, usando o mesmo tipo de processo tal como foi descrito em WO2007 / 116922.

[50] Um segundo aspecto da presente invenção relaciona-se com o composto de acordo com fórmula V



fórmula V

em que R_2 é H, C_1 - C_3 alquil ou



[51] O composto de fórmula V é o chamado produto Povarov, composto este que não tinha sido sintetizado antes. O composto de acordo com a fórmula V em que R_1 é CH_2CH_3 e R_2 é H, é particularmente preferido pelas razões de que é muito eficiente para usar este composto na preparação do Composto A.

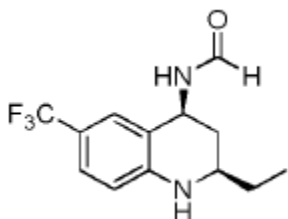
[52] Um terceiro aspecto da presente invenção diz respeito à utilização destes compostos na preparação de um composto de acordo com a fórmula I-a, em particular na preparação do composto B.

[53] Um último aspecto da presente invenção relaciona-se com a utilização do composto de acordo com a fórmula V na preparação do Composto A.

[54] A presente invenção será ainda ilustrada por meio dos seguintes exemplos não limitativos.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Preparação de *cis*-N-(2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina-4-il)formamida racêmico (produto Povarov)



Exemplo 1a) 3% em mol de ácido toluenossulfônico (TsOH) catalisou a reação de Povarov de 3 elementos usando adição simultânea (escala de 50 g)

[55] A um reator A adicionou-se propionaldeído (90 g, 5 eq) e acetonitrila (50 ml), a um reator B foi adicionado ácido p-toluenossulfônico (1,77 g, 3% em mol), 4-trifluorometilanilina (50 g, 1 eq) e acetonitrila (100 mL) e a um reator C adicionou-se N-vinilformamida (26,5 g, 1,2 eq.) e acetonitrila (100 mL, 2 vols).

[56] O conteúdo do reator B e do reator C foram adicionados simultaneamente ao reator A durante cerca de 4 horas enquanto se mantinha à temperatura do conteúdo do reator A em 20-30°C. Após adição, a mistura de reação no reator A foi agitada a 20-25°C por 16 horas. A mistura foi então resfriada a 0-5°C e agitada por 3 horas. O precipitado foi separado por filtração e lavado com acetonitrila fria (100 ml). O sólido foi então seco sob vácuo a 40°C por 16 horas para dar 31 g do produto Povarov (rendimento de 37%).

Exemplo 1b) 2% em mol de ácido p-toluenossulfônico (TsOH) catalisou a reação de Povarov de 3 componentes em diclorometano durante a noite (blança de 100 g)

[57] 4-aminobenzotrifluoreto (100 g, 78 mL, 0,62 mol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (200 mL) à temperatura ambiente. Propionaldeído (44,7 mL, 0,62 mol) foi adicionado, seguido de CH₂Cl₂ (200 mL). A solução depurada foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora para dar uma solução amarelo pálida da imina. A mistura de reação foi ainda diluída com CH₂Cl₂ (300 mL) e resfriada em gelo. N-vinilformamida (86,8 mL, 1,24 mol, 2,0 eq) foi adicionada em uma porção à solução de imina preparada in situ, tal como descrito acima. TsOH (2,36 g, 12,4 mmol, 2% em mol) foi adicionado à mistura de reação que foi agitada durante a noite em gelo a 0°C até à temperatura ambiente. Heptanos (700 ml) foram adicionados à suspensão.

Após 5 minutos, a suspensão foi filtrada sobre um filtro de vidro com aspiração. Os cristais esbranquiçados foram lavados no filtro com heptanos (2 x 200 mL), sob sucção. Os sólidos obtidos foram secos sob pressão reduzida a 50°C com um evaporador rotativo para dar o produto (99 g, 59% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. A espectrometria líquida de cromatografia em massa (LCMS) e ¹H-ressonância magnética nuclear (NMR) confirmaram o produto. Em seguida, o sólido em bruto foi recristalizado a partir de acetona quente. Os sólidos que não se dissolveram foram removidos da solução de acetona quente por filtração. A solução depurada resultante foi armazenada a 5°C durante a noite. A suspensão espessa resultante foi filtrada utilizando um filtro de vidro e lavada com heptanos (2 x 200 mL). Isto produziu 52,5 g de um sólido (rendimento de 32%) branco. O licor mãe foi evaporado e recristalizado a partir de isopropanol (IPA) (± 100 ml), obtendo-se 13,5 g de um sólido branco. Ambos os lotes combinados deram um rendimento de 66 g (rendimento de 39%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,88-5,54 (m, J= 26,6 Hz, 1H), 5,52 - 5,36 (m, 1H), 4,85-4,67 (m, J= 16,3, 10,8 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,58-3,31 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 1,80-1,36 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

Exemplo 2: Preparação do Composto B

Exemplo 2a) 2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-4-amina racêmico(rac-composto B)

[58] Uma mistura do produto Povarov (20 g, 73,5 mmol), HCl concentrado (22,3 mL) e etanol (60 mL) foi aquecida a 50°C durante 5 horas. Depois de se resfriar para 30-40°C, a mistura foi evaporada para um volume total de 60 ml. A mistura foi então resfriada e diclorometano (160 ml) adicionado, seguido por basificação com NaOH 6M (60 mL) para pH12-13. As camadas foram separadas, e a fase aquosa foi

extraída com diclorometano (40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (40 mL), secas sobre sulfato de sódio e evaporadas até à secura para dar 17,6 g de composto racêmico B (95% de rendimento).

Exemplo 2b) 2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina-4-amina racêmica(rac-composto B) (em acetonitrila seguido por hidrólise com ácido sulfúrico)

[59] 4-aminobenzotrifluoreto (6,3 mL, 50,0 mmol) foi dissolvido em CH₃CN (40 mL) à TA. Propionaldeído (4,3 mL, 60 mmol, 1,2 eq.; armazenado a 4°C) foi adicionado em uma porção. A temperatura subiu para 25°C. A solução depurada foi agitada à temperatura ambiente (em um banho de água para resfriamento) durante 5 minutos para dar uma solução amarelo pálido da imina. N-Vinilformamida (4,4 mL, 63 mmol, 1,25 eq., armazenado a 4°C) foi adicionado em uma porção à solução de imina preparada *in situ* seguida por TSOH (160 mg, 0,017 eq.). A temperatura subiu para 27°C. Após 5 min. formou-se um precipitado. A mistura foi agitada sob atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente durante a noite. A análise NMR mostrou a conversão completa dos componentes para o produto Povarov. Água (140 mL) foi adicionada à mistura, seguida por H₂SO₄ (14 mL) e a mistura foi aquecida a 60°C. Após 0,5 h, a NMR revelou a conversão completa do produto Povarov no composto Bracêmico. A mistura foi extraída com tolueno (50 mL). A camada aquosa foi basificada com conc. aq. NaOH até pH 10. A camada aquosa básica foi extraída com tolueno (200 mL) e a camada de tolueno foi seca (Na₂SO₄) e concentrada para obter 7,3 g (60%) de 2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina-4-amina em bruto (composto racêmico B) sob a forma de um sólido castanho, puro a 80-90% por NMR. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,45 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s,

2H), 4,00 (s, 1H), 3,48-3,28 (m, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,27-2,08 (m, 1H), 1,67-1,32 (m, 6H), 1,00 (t, 3H).

Exemplo 2c) Enantiopuro (2*R*,4*S*)-2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina-4-amina (Composto B) por resolução

[60] Di-*p*-toluol-L-ácido tartárico monohidratado (134,7 g, 0,33 mol, 0,75 eq) foi adicionado a uma solução de composto racêmico B em bruto (108,4 g) em metanol (1 L, 9 V) e agitou-se até se formarem cristais. A suspensão resultante foi aquecida a refluxo, deixada resfriar até à temperatura ambiente e depois resfriada em gelo. Formaram-se cristais, que foram recolhidos por filtração e secos (99,9 g de sólidos). Este material foi cristalizado de novo a partir de metanol (750 mL, 7, V) e lavado com metil *tert*-éter de butila (TBME) (200 mL, 2V) para dar 81,6 g de sal de ácido ditoluol tartárico composto B (B-DTTA (rendimento de 27%) com 99,5% de e. e.

Exemplo 2d) Conversão do composto B sal de di-*p*-toluol-L-ácido tartárico a sal de ácido metanossulfônico

[61] A 10 g de sal de composto B-DTTA (94% e. e.) adicionou-se tolueno (100 mL) e NaOH 2N (100 mL). A mistura foi agitada durante 10 min. e depois as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com tolueno (2 x 100 mL). Em seguida, as camadas de tolueno combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na₂SO₄ e evaporados até à secura. Isto resultou em um óleo castanho, ao qual foi adicionado 3 V de isopropanol. Adicionou-se gota a gota ácido metanossulfônico (MsOH) (1 mL) à suspensão resultante. Primeiro a suspensão tornou-se uma mistura depurada. Depois de alguns minutos começou a formar sólidos. Estes sólidos foram coletados, lavados com TBME (2 x) e secos. Isto

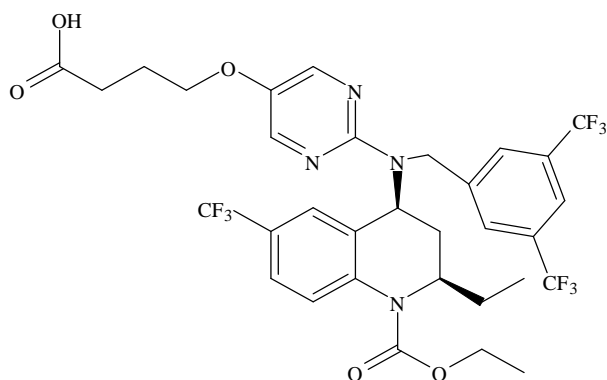
proporcionou 4 g (75% de rendimento a partir do sal do composto B-TA enriquecido) do sal de MsOH do composto B com um e. e. de 98,6%.

[62] Foram adicionados 10 V de isopropanol (IPA) (40 mL) e a suspensão resultante foi aquecida a refluxo durante 5 min. e depois foi deixada resfriar até à temperatura ambiente. Formaram-se sólidos que foram coletados por filtração e lavados com TBME. Isto resultou em 2,58 g (48% de rendimento) de sal de MsOH do composto B com um e. e. de 99,7%.

Exemplo 2e) Conversão do sal de ácido metanossulfônico do composto B no Composto A

[63] Para a conversão do sal do ácido metanossulfônico do composto B no Composto A foi utilizado o processo semelhante ao descrito em WO2007/116922.

NOME QUÍMICO E FÓRMULA DO COMPOSTO A



{4-[(2-{[3,5-bis(trifluorometil)benzil][(2R,4S)-1-(etoxicarbonil)-2-etil-6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina-4-il]amina}pirimidina-5-il)oxi]ácido butanoico}

REFERÊNCIAS

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302:1993-2000.
2. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;13:1670-1681.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM *et al*. Heart disease and stroke statistics – 2012 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e12-e230.
4. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M *et al*. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:21009-2122.
5. Kastelein JJP, van Leuven SI, Burgess L *et al*. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007;356:1620-1630.
6. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif J-C, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis. Insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008;118:2506-2514.
7. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, Grobbee DE, Visseren FL, Stalenhoef AF, Stroes ES, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation*. 2008;118:2515-2522.

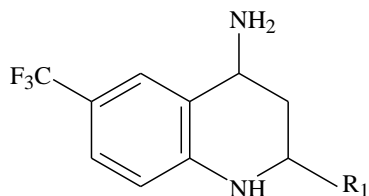
8. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ *et al.* Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increasing circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol.* 2008;154:1465-1473.
9. Simic B, Hermann M, Shaw SG *et al.* Torcetrapib impairs endothelial function in hypertension. *Eur Heart J.* 2012;33:1615-1624.
10. Barter PJ, Rye K-A, Beltangady MS *et al.* Relationship between atorvastatin dose and the harm caused by torcetrapib. *J Lipid Res.* 2012;53:2436-2442.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M *et al.* Effects of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2089-2099.
12. Stein EA, Stroes ES, Steiner G, *et al.* Safety and tolerability of dalcetrapib. *Am J Cardiol.* 2009;104:82-91.
13. Lüscher TF, Taddei S, Kaski JC, *et al.* Vascular effects and safety of dalcetrapib in patients with or at risk of coronary heart disease: the dal-VESSEL randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2012;33:857-65.
14. Krishna R, Bergman AJ, Fallon *et al.* Multiple-dose pharmacodynamics and pharmacokinetics of anacetrapib, a potent cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:679-683.
15. Bloomfield D, Carlson GL, Aditi Sapre BS *et al.* Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J.* 2009;157:352-360.
16. Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJP *et al.* Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA.* 2011;306:2099-2109.

17. Am. J. Cardiol., 2014 Jan 1;113(1):76-83: Evaluation of Lipids, Drug Concentration, and Safety Parameters Following Cessation of Treatment With the Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor Anacetrapib in Patients With or at High Risk for Coronary Heart Disease. Antonio M. Gotto Jr. et al.
18. Okamoto M, Sakuragi A, Mori Y, Hamada T, Kubota H, Nakamura Y, Higashijima T, Hayashi N. Tanabe Seiyako Co. Ltd. A process for preparing tetrahydroquinoline derivatives WO 2007/116922 A1.
19. Govindan CK. An improved process for the preparation of benzyl-*N*-vinyl carbamate . *Org Proc Res Dev.* 2002;6:74-77.
20. Am Ende DJ, DeVries KM, Clifford PJ, Brenek SJ. A Calorimetric Investigation To Safely Scale-Up a Curtius Rearrangement of Acryloyl Azide *Org Proc Res Dev.* 1998;2:382-392.
21. Damon DB, Dugger RW, Magnus-Aryitey G, Ruggeri RB, Wester RT, Tu M, Abramov Y. Synthesis of the CETP Inhibitor Torcetrapib: The Resolution Route and Origin of Stereoselectivity in the Iminium Ion Cyclization. *Org Proc Res Dev.* 2006;10:464-471.
22. Liu H, Dagousset G, Masson G, Retailleau P, Zhu J. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction. *J Am Chem Soc.* 2009;131:4598-4599.
23. Dagousset G, Zhu J, Masson G. Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction Using Enecarbamates as Dienophiles: Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Substituted 4-Aminotetrahydroquinolines. *J Am Chem Soc.* 2011;133:14804-14813.

24. Huang D, Xu F, Chen T, Wang Y, Lin X. Highly enantioselective three-component Povarov reaction catalyzed by SPINOL-phosphoric acids. *RSC Advances*. 2013;3:573.

REIVINDICAÇÕES

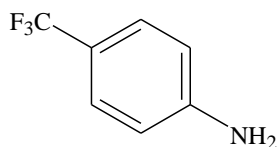
1. Processo para preparar o composto de fórmula I ou um sal do mesmo:



fórmula I

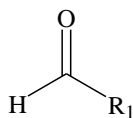
caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) simultaneamente reagir 4-aminobenzotrifluoreto da fórmula II



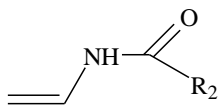
fórmula II

com um aldeído da fórmula III



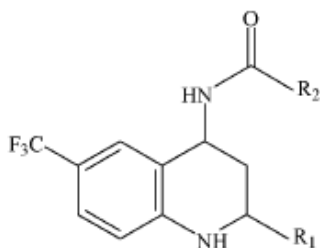
fórmula III

e com um composto da fórmula IV



fórmula IV

na presença de um solvente e, opcionalmente, um ou mais catalisadores para formar o composto de fórmula V

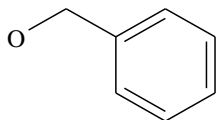


fórmula V

em que

R_1 é H ou C_1-C_3 alquil;

R_2 é H, C_1-C_3 alquil ou



(b) hidrolisar o composto de fórmula V para formar o composto de fórmula (I);

em que antes da etapa (b) o composto de fórmula V é separado da mistura de reação da etapa (a).

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é CH_2CH_3 e R_2 é H.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que o solvente usado é diclorometano, acetonitrila, acetato de etila, tolueno ou uma mistura dos mesmos.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que o catalisador usado na etapa a) é um ácido, compreendendo um ácido de Brønsted ou um ácido de Lewis.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que o catalisador é ácido 4-toluenossulfônico.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que o composto de fórmula V é separado da mistura de reação da etapa (a) por meio de precipitação da mistura de reação por meio da adição de um solvente não polar à referida mistura de reação.

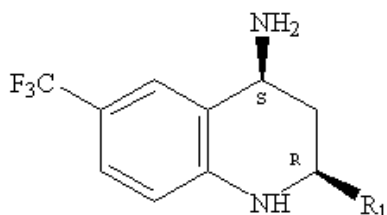
7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o solvente não polar é um heptano, ciclo-hexano ou uma mistura dos mesmos.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que na etapa (b) o composto de fórmula V é hidrolisado por meio do aquecimento de uma mistura compreendendo o referido composto por 1 a 3 horas a uma temperatura de 45°C a 80°C na presença de um ácido aquoso ou na presença de um álcool e um ácido aquoso.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o ácido é ácido clorídrico.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o álcool é etanol.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de compreender uma etapa adicional (c) em que o enantiômero 2R,4S do composto racêmico da fórmula I, tendo a fórmula molecular de acordo com a fórmula I-a



fórmula I-a

em que, R₁ é H ou C₁-C₃ alquil, é separado do referido composto de fórmula I.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a separação do enantiômero da fórmula I-a é realizada por meio de resolução com um agente de resolução quiral, tal como ácido L-tartárico ou um derivado do mesmo, tal como di-p-toluoil-ácido L-tartárico.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que R₁ é CH₂CH₃.

14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, caracterizado pelo fato de que o composto da fórmula I-a

é obtido com uma pureza de pelo menos 99% de excesso enantiomérico (e.e)