



(11) PI 0923217-6 B1

(22) Data do Depósito: 08/12/2009

(45) Data de Concessão: 11/02/2025

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE PIRIDONA

(51) Int.Cl.: A61K 31/4412; A61K 31/351.

(30) Prioridade Unionista: 11/12/2008 US 61/193,634.

(73) Titular(es): SHIONOGI & CO., LTD.; VIIV HEALTHCARE COMPANY.

(72) Inventor(es): HIROSHI YOSHIDA; YOSHIYUKI TAODA; DAIKI NAGAMATSU; BRIAN ALVIN JOHNS; TAKASHI KAWASUJI.

(86) Pedido PCT: PCT US2009006422 de 08/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/068253 de 17/06/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/06/2011

(57) Resumo: PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE PIRIDONA, E PARA A PREPARAÇÃO DE UMA FORMA CRISTALINA, COMPOSTO, SAL OU UM HIDRATO DESTE, FORMA CRISTALINA DE UM SAL DE SÓDIO OU UM HIDRATO DESTE, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. Um método de síntese que fornece uma ligação de anel inicial por intermédio de uma bromação do composto I-I produzindo o composto II-II, por meio do qual um produto final tal como AA pode ser sintetizado. Em particular, a cadeia lateral contendo 2,4-difluorofenila é ligada antes da criação do anel Q adicional.

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE PIRIDONA

Campo da Invenção

[001] A presente invenção compreende modificações de processos para sintetizar os compostos tendo Atividade inibidora do HIV integrase.

Fundamento da Invenção

[002] A WO 2006/116764 publicada em 2 de novembro de 2006, incorporada por referência em sua totalidade, descreve vários compostos e esquemas sintéticos detalhados para a sua preparação. Em particular, uma sequência de reação é representada na página 79 desta em que 3-benzilóxi-2-metil-1H-piridina-4-ona da fórmula 3 é aí tratada com bromo para a bromopiridina 4 aí, que é depois reagida com metanol e monóxido de carbono para produzir o éster metílico do ácido nicotínico 5 aí que é depois de diversas etapas reagido com uma benzilamina para criar a piridina 10 contendo cadeia lateral de amida. Assim, a cadeia lateral de amida está no lugar antes da criação do anel Z^1Z^2 do produto final da fórmula (I) nesse ponto na reação representada na página 80 de 16 a 17-1.

[003] Uma segunda sequência de reação é representada na página 113 da WO 2006/116764 em que um composto de pirrolidina 102 é deixada condensar em um composto tricíclico 103 que é depois tratado com bromo para produzir o composto de bromo 104 que é depois reagida com uma benzilamina para criar o composto tricíclico contendo cadeia lateral de amida 105 nesse ponto. Assim, a bromação ocorre depois da criação do anel Z^1Z^2 do produto final da fórmula (I) nesse ponto.

[004] N-Metóxi-N-metil amidas podem ser preparadas pela aminoacarbonilação catalisada por paládio de aril brometos como descrito por J. R. Martinelli *et al* em Organic Letters, Vol. 8, No. 21, páginas 4843-4846 (2006). As bromoanilinas e bromoanisóis são convertidos aos ésteres como descrito por J. Albaneze-Walker *et al* em Organic Letters, Vol. 6, No. 13,

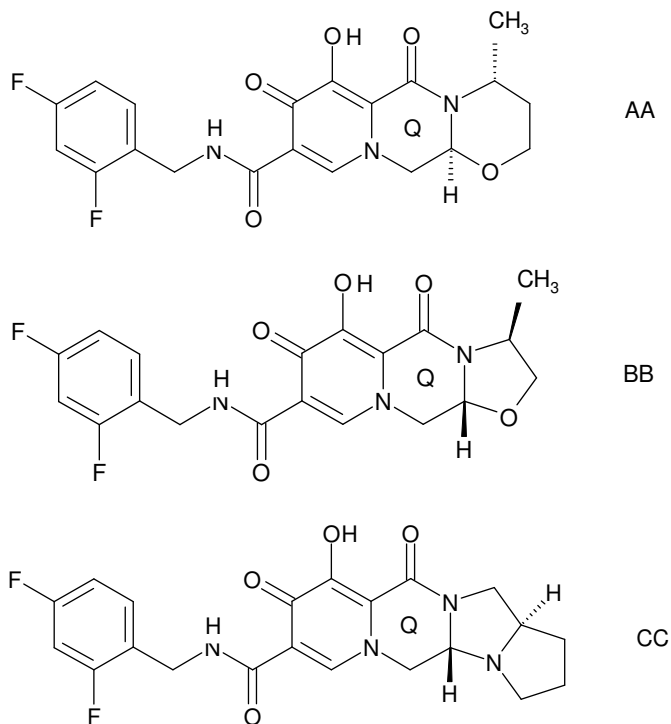
páginas 2097-2100 (2004).

Sumário da Invenção

[005] São fornecidos processos que utilizam uma etapa de bromação inicial na construção dos compostos úteis como tendo a atividade inibidora do HIV integrase como apresentados na WO 2006/116764. A bromação fornece o grupo de partida para a ligação de uma cadeia lateral de amida em anel de piridona.

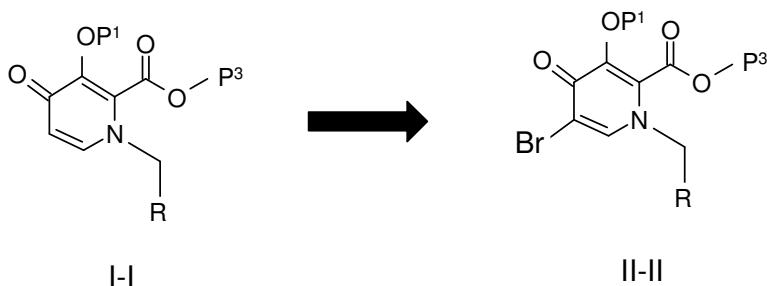
Descrição Detalhada da Invenção

[006] Um processo é fornecido dentro de uma síntese de um composto de piridona das seguintes fórmulas (AA), (BB) ou (CC):



que compreendem as etapas de:

[007] P-1) bromar um composto da seguinte fórmula (I-I) para produzir um composto de bromo da seguinte fórmula (II-II):



em que

R é -CHO, -CH(OH)₂, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OH)-CH₂OH ou -CH(OR⁵)(OR⁶);

P¹ é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

P³ é H ou um grupo de proteção carbóxi;

R⁴ é alquila inferior;

R⁵ e R⁶ são independentemente alquila inferior ou R⁵ e R⁶ podem ser alquila inferior e ligados para formar um anel de 5, 6, ou 7 membros,

e

[008] P-2) criar a cadeia lateral de 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH-C(O)- com os reagentes 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH₂ e monóxido de carbono.

[009] O termo “alquila inferior”, sozinho ou em combinação com qualquer outro termo, refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou cadeia ramificada saturado alifático contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos de radicais alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isoamila, n-hexila e outros.

[0010] O termo “cicloalquila inferior” refere-se a um anel carbocíclico saturado ou parcialmente saturado que compreende de 3 a 6 carbonos em qualquer configuração quimicamente estável. Os exemplos dos grupos carbocíclicos adequados incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e cicloexenila.

[0011] O termo “alquenila inferior,” sozinho ou em combinação com qualquer outro termo, refere-se a um grupo alquila cadeia reta ou cadeia ramificada com uma ou duas ligações duplas carbono-carbono. Os exemplos de radicais alquenila incluem, mas não são limitados a, etenila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, pentenila, hexenila, hexadienila e outros.

[0012] O termo “alquilenio inferior” refere-se a um radical de

hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada bivalente, preferivelmente tendo de um a seis átomos de carbono, a menos que de outro modo definido. Os exemplos de “alquilenos” como aqui usados incluem, mas não são limitados a, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno e outros.

[0013] O termo “alquenileno inferior” refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada bivalente, uma ou duas ligações duplas carbono-carbono.

[0014] O termo “alcóxi inferior” refere-se a um radical de éter de alquila, em que o termo “alquila” é definido acima. Os exemplos de radicais de éter de alquila adequados incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi e outros.

[0015] O termo “halogênio” refere-se a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), ou iodo (I).

[0016] O termo “arila” sozinho ou em combinação com qualquer outro termo, refere-se a uma porção aromática carbocíclica (tal como fenila ou naftila) contendo 6 átomos de carbono, e mais preferivelmente de 6 a 10 átomos de carbono. Os exemplos de radicais arila incluem, mas não são limitados a, fenila, naftila, indenila, azulenila, fluorenila, antracenila, fenantrenila, tetraidronaftila, indanila, fenantridinila e outros. A menos que de outro modo indicado, o termo “arila” também inclui cada isômero posicional possível de um radical de hidrocarboneto aromático, tal como em 1-naftila, 2-naftila, 5-tetraidronaftila, 6-tetraidronaftila, 1-fenantridinila, 2-fenantridinila, 3-fenantridinila, 4-fenantridinila, 7-fenantridinila, 8-fenantridinila, 9-fenantridinila e 10-fenantridinila. Os exemplos de radicais arila incluem, mas não são limitados a, fenila, naftila, indenila, azulenila, fluorenila, antracenila, fenantrenila, tetraidronaftila, indanila, fenantridinila e outros. O termo “aralquila” refere-se a um grupo alquila substituído por um arila. Os exemplos de grupos aralquila incluem, mas não são limitados a, benzila e fenetila.

[0017] Os termos “grupo heterociclila,” e “heterociclo” como aqui

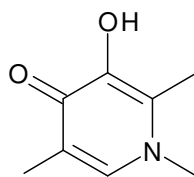
usados, referem-se a um anel heterocíclico de 3 a 7 membros mono-cíclico ou sistema de anel heterocíclico de 8 a 11 membros bicíclico qualquer anel do qual é saturado, parcialmente saturado ou não saturado, e que pode ser opcionalmente fundido em benzo se monocíclico. Cada heterociclo consiste de um ou mais átomos de carbono e de um a quatro heteroátomos selecionados do grupo que consiste de N, O e S, e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado, e incluindo qualquer grupo bicíclico em qualquer um dos anéis hetero-cíclicos definidos acima é fundido a um anel benzeno. O anel heterocíclico pode ser ligado a qualquer carbono ou heteroátomo, contanto que a ligação resulte na criação de uma estrutura estável. Os heterocíclicos preferidos incluem heterocíclicos de 5 a 7 membros monocíclicos e heterociclos de 8 a 10 membros bicíclicos. Quando o anel heterocíclico tem substituintes, é entendido que o substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel, se um heteroátomo ou um átomo de carbono, contanto que uma estrutura química estável resulta. “Heteroaromáticos” ou “heteroarila” são incluídos dentro de heterociclos como definidos acima e no geral referem-se a um heterociclo em que o sistema do anel é um radical do anel aromático monocíclico ou policíclico contendo de cinco a vinte átomos de carbono, preferivelmente cinco a dez átomos de carbono, em que um ou mais carbonos no anel, preferivelmente um a quatro, são cada um substituídos por um heteroátomo tal como N, O, S e P. Os grupos heteroarila preferidos incluem heteroarilas de 5 a 6 membros monocíclicos e heteroarilas de 8 a 10 membros bicíclico. Também incluído dentro do escopo do termo “heterociclo, “heterocíclico” ou “heterociclila” é um grupo em que um anel que contém o heteroátomo não aromático é fundido a um ou mais anéis aromáticos, tais como em um indolinila, cromanila, fenantridinila ou tetraidro-quinolinila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel que contém heteroátomo não aromático. A menos que de outro modo indicado, os termos “heterociclo,

“heterocíclico” ou “heterociclila” também incluído cada isômero posicional possível de um radical hetero-cíclico, tal como em 1-indolinila, 2-indolinila, 3-indolinila. Os exemplos de heterociclos incluem imidazolila, imidazolinoíla, imidazolidinila, quinolila, isoquinolila, indolila, indazolila, indazolinolila, peridro-piridazila, piridazila, piridila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, pirazolila, pirazinila, quinoxolila, piperidinila, piranila, pirazolinila, piperazinila, pirimidinila, piridazinila, morfolinila, tiamorfolinila, furila, tienila, triazolila, tiazolila, carbolinila, tetrazolila, tiazolidinila, benzo-furanoíla, tiamorfolinil sulfona, oxazolila, oxadiazolila, benzoxazolila, oxopiperidinila, oxopirrolidinila, oxoazepinila, azepinila, isoxozolila, isotiazolila, furazanila, tetraidropiranila, tetraidrofuranila, tiazolila, tiazolila, dioxolila, dioxinila, oxatolila, benzodioxolila, ditiolila, tio-fenila, tetraidrotiofenila, sulfolanila, dioxanila, dioxolanila, tetraidrofuro-diidrofuranila, tetraidropiranodiidrofuranila, diidropiranila, tetradiidrofurofuranila e tetraidropiranofuranila.

[0018] Os substituintes opcionais são hidróxi, halogênio, amino e alquila inferior.

[0019] Os grupos de proteção podem ser selecionados dos grupos conhecidos por aqueles habilitados na técnica, incluindo os grupos de proteção divulgados na Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M.. Protective Groups in Organic Synthesis. 2ª Ed. (1991), 473 pp. ou Kocienski, Philip J. Protecting Groups. 3ª Ed. 2005, (2005), 679 pp.

[0020] O anel de piridona representado em (I-I) e (II-II), isto é, ao qual o -OP¹ seja diretamente ligado, transforma em AA, BB e CC o anel mostrado depois do o anel Q como segue:



[0021] Assim, a etapa P-2) pode ser realizada antes ou depois da

criação do anel Q, tais etapas para a criação do anel Q sendo aqui descritas e na WO 2006/1116764.

[0022] A presente invenção caracteriza um processo como descrito acima, em que a dita etapa P-2) é realizada antes da criação do anel Q e em que o dito composto piridona é da fórmula AA ou fórmula BB ou fórmula CC.

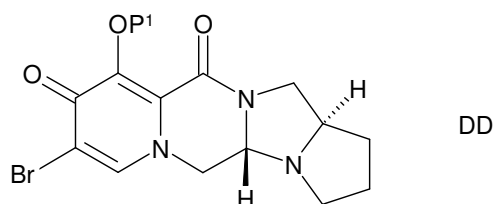
[0023] A presente invenção caracteriza um processo como descrito acima, em que a dita etapa P-2) é realizada depois da criação do anel Q e em que o dito composto piridona é da fórmula AA ou fórmula BB ou fórmula CC.

[0024] A presente invenção caracteriza um processo como descrito acima, em que o composto de piridona é da fórmula AA.

[0025] A presente invenção caracteriza um processo como descrito acima, em que o composto de piridona é da fórmula BB.

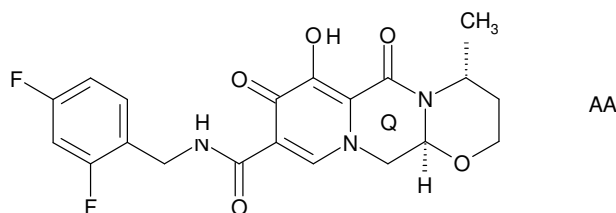
[0026] A presente invenção caracteriza um processo como descrito acima, em que o composto de piridona é da fórmula CC.

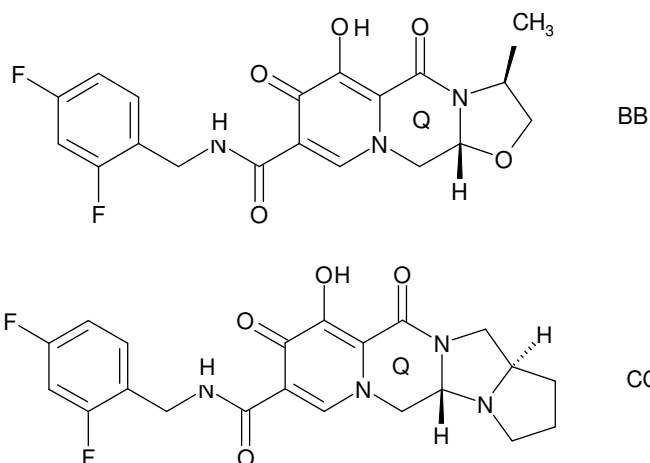
[0027] Também parte da presente invenção são intermediários novos tais como aqueles da seguinte fórmula (DD) abaixo:



em que P¹ é como descrito acima, particularmente benzila.

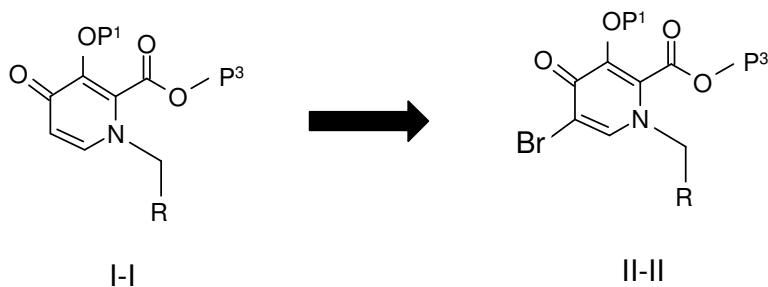
[0028] Um processo é fornecido para a preparação de um composto de piridona das seguintes fórmulas (AA), (BB) ou (CC):





que compreendem as etapas de:

[0029] P-1) bromar um composto da seguinte fórmula (I-I) para produzir um composto de bromo da seguinte fórmula (II-II):



em que

R é -CHO, -CH(OH)₂, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OH)-CH₂OH ou -CH(OR⁵)(OR⁶);

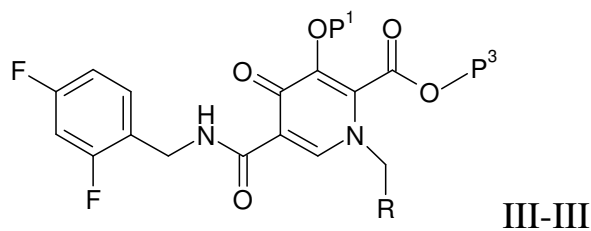
P¹ é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

P³ é H ou um grupo de proteção carbóxi;

R⁴ é alquila inferior;

R⁵ e R⁶ são independentemente alquila inferior ou R⁵ e R⁶ podem ser alquila inferior e ligados para formar um anel de 5, 6, ou 7 membros,

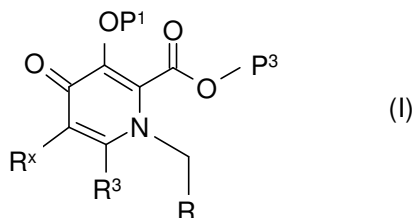
[0030] P-2) criar a cadeia lateral de 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH-C(O)- com os reagentes 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH₂ e monóxido de carbono para formar um composto da fórmula III-III



[0031] P-3) condensar e desbenzilar um composto da fórmula III-III para formar um composto das fórmulas AA, BB, ou CC.

[0032] A presente invenção também caracteriza processos como descrito acima em que P¹ é benzila; P³ é metila; e R é -CHO, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OR⁵)(OR⁵) em que R⁴ e R⁵ são alquila inferior.

[0033] É também aqui descrito o processo para a preparação de um composto da seguinte fórmula (I):



em que

R é -CHO, -CH(OH)₂ ou -CH(OH)(OR⁴);

P¹ é H ou um grupo de proteção de hidroxila;

P³ é H ou um grupo de proteção carbóxi;

R³ é H, halogênio, hidróxi, alquila inferior opcionalmente substituídos, cicloalquila opcionalmente substituído, alquenila inferior opcionalmente substituído, alcóxi inferior opcionalmente substituído, alquenilóxi inferior opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, arilóxi opcionalmente substituído, grupo heterociclila opcionalmente substituído, heterocicloóxi opcionalmente substituído e amino opcionalmente substituído;

R⁴ é alquila inferior;

Rˣ é H, halo ou R²-X-NR¹-C(O)-;

R² é arila opcionalmente substituído;

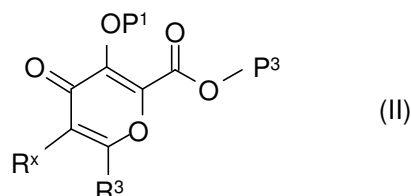
X é uma ligação única, um grupo heteroátomo selecionado de

O, S, SO, SO₂, e NH ou alquilenos inferiores ou alquilenos inferiores em que cada um pode ser separado pelo heteroátomo; e

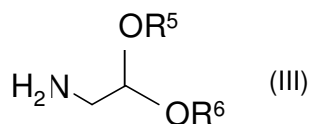
R¹ é H ou alquila inferior,

que compreende as etapas de:

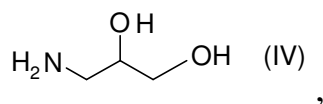
i) reagir um composto da fórmula (II):



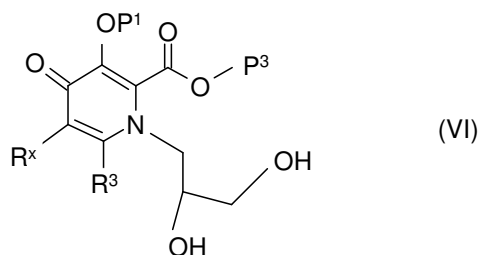
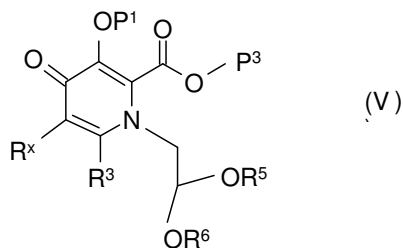
com uma amina das fórmulas (III) ou (IV):



em que R⁵ e R⁶ são independentemente alquila inferior ou R⁵ e R⁶ podem ser alquila e ligados para formar um anel de 5, 6, ou 7 membros,



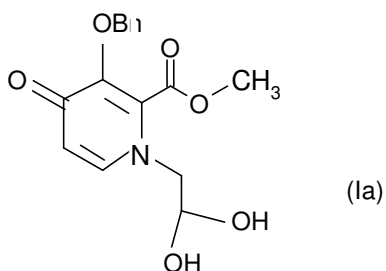
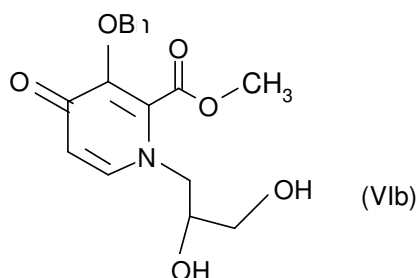
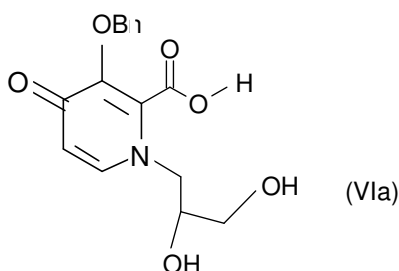
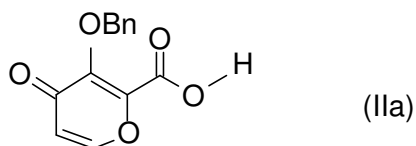
para produzir um intermediário das fórmulas (V) ou (VI), respectivamente:



e

ii) refuncionalizar (V) ou (VI) para produzir (I).

[0034] Os compostos específicos usados nos processos incluem aqueles das seguintes fórmulas (IIa), (VIa), (VIb) e (Ia) utilizados nos Exemplos que seguem:



[0035] O produto (Ia) de uma sequência sintética pode ser condensado com uma amina, isto é, da fórmula $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, tratada com bromo se R^x é H, carbonilado e amidado e finalmente, desbenzilado para produzir um composto da WO 2006/116764 designado (I-7) na página 240 em que $(\text{R})_m$ é 4-F e R^a é H. Alternativamente, um tal composto pode ser sintetizado partindo-se com (I) onde R^x é p-F-fenil- $\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-}$, R^3 é H, P^1 é benzila (Bn) e P^3 é um grupo de proteção carbóxi.

[0036] Em mais detalhes, a etapa i) pode ser realizada em um solvente

prótico ou aprótico tal como EtOH, THF ou DMF em uma temperatura de cerca de 50 a 150° C por cerca de 1 a 10 horas.

[0037] Em mais detalhes, a etapa ii) pode ser realizada para o material de partida de diol (VI) com um agente de oxidação tal como NaIO_4 , RuO_4 ou $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ em um solvente tal como H_2O , MeOH ou CH_3CN em temperatura ambiente por uma ou mais horas. Para o material de partida do tipo acetal tal como (V), a reação pode ser em um ácido tal como HCl, CF_3COOH ou HCOH opcionalmente com aquecimento.

[0038] A Etapa ii) também pode envolver na refuncionalização na porção de R^x , isto é, $\text{R}^x = \text{H}$ para $\text{R}^x = \text{Br}$ opcionalmente com outra refuncionalização para $\text{R}^x = \text{R}^2\text{-X-NR}^1\text{-C(O)-}$. A Etapa ii) também pode envolver na refuncionalização de P^3 , isto é, $\text{P}^3 = \text{H}$ para $\text{P}^3 = \text{Me}$.

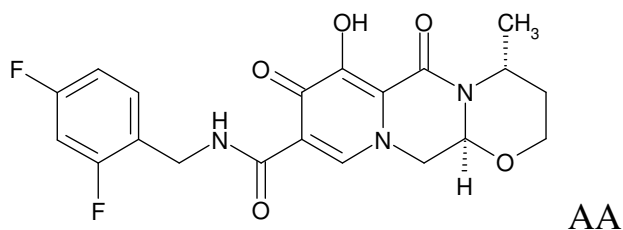
[0039] Em mais detalhes, a etapa P-1) pode ser realizada tratando-se um composto da fórmula I-I com uma fonte de bromo incluindo mas não limitada a N-bromossuccinimida ou bromo em um solvente tal como N,N-dimetilformamida, THF ou ácido acético e outros. Esta transformação pode ser conduzida particularmente em uma temperatura de -10 °C a 50 °C para produzir um composto da fórmula II-II.

[0040] Em mais detalhes, a etapa P-2) pode ser realizada tratando-se um composto da fórmula II-II com 2,4-difluorofenil- $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, monóxido de carbono, uma base adequada e fonte de paládio (0) e opcionalmente um ligando apropriado em um solvente inerte opcionalmente com aquecimento. O monóxido de carbono pode estar na pressão atmosférica (14,7 psi (101,4 kPa)) ou na pressão elevada particularmente na faixa de até 60 psi (414 kPa) mas em alguns casos a pressão mais alta pode ser requerida. As bases incluem mas não são limitados a as bases de amina terciárias tais como diisopropiletilamina e trietilamina e outros. As bases inorgânicas tais como acetato de potássio e fosfato de potássio também são bases de significância. As fontes adequadas de Pd (0) incluem mas não são limitadas a tetrakis

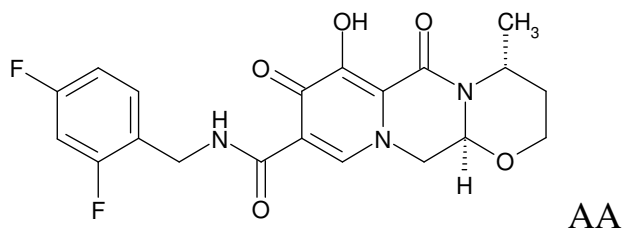
trifenilfosfina paládio (0). Em alguns casos um precursor de Pd (II) pode ser usado para gerar o Pd (0) *in situ*. Os precursores de Pd (II) adequados incluem mas não são limitados a Pd(OAc)₂, Pd(OCOCF₃)₂ e ligantes incluem Xantfos, difenilfosfinoferroceno (dppf), trifenilfosfina e outros. Os solventes incluem N,N-dimetilformamida, THF, tolueno, DMSO e outros. O aquecimento da mistura é opcionalmente usado na faixa do ambiente até 150° C

[0041] A presente invenção também caracteriza formas cristalinas de um composto da fórmula AA (Composto 13, Exemplo 1) sal e um hidrato deste. A presente invenção caracteriza:

(1) Um sal ou um hidrato deste de um composto da fórmula AA:



(2) Uma forma cristalina de um sal de sódio ou um hidrato deste de um composto da fórmula AA:



(3) Uma forma cristalina de (2) tendo uma ou mais propriedades físicas selecionadas do grupo que consiste de (i) e (ii):

(i) tendo os picos de difração característicos a $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ e $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó; e

(ii) tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1641 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1503 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e $1424 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

(4) Uma forma cristalina de (2) tendo os picos de difração

característicos a $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$ e $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó .

(5) Uma forma cristalina de (2) tendo os picos de difração característicos a $6,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$ e $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó .

(6) Uma forma cristalina de (2) tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1641\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1536\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1503\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ e $1424\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

(7) Uma forma cristalina de (2) tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1641\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1536\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1503\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1424\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1282\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1258\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1093\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ e $1069\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

(8) Uma forma cristalina de (2) tendo um ou mais espectros selecionados do grupo que consiste de (a) a (c):

(a) Padrão de difração de raio X no pó substancialmente como mostrado na figura 1;

(b) Espectros de absorção de infravermelho substancialmente como mostrado na figura 2; e

(c) Os espectros de ^{13}C -RMN no estado sólido substancialmente como mostrado na figura 3.

(9) Uma forma cristalina de (2) tendo uma ou mais propriedades físicas selecionadas do grupo que consiste de (iii) e (iv):

(iii) tendo os picos de difração característicos a $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, e $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó; e

(iv) tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1637\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1536\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1501\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ e $1422\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

(10) Uma forma cristalina de (2) tendo os picos de difração característicos a $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$ e $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó .

(11) Uma forma cristalina de (2) tendo os picos de difração característicos a $8,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,8^\circ \pm 0,2^\circ$ e $26,8^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó .

(12) Uma forma cristalina de (2) tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1637 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1501 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e $1422 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

(13) Uma forma cristalina de (2) tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1637 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1536 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1501 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1422 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1277 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1258 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1093 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e $1069 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

(14) Uma forma cristalina de (2) tendo um ou mais espectros selecionados do grupo que consiste de (d) e (e):

(d) Padrão de difração de raio X no pó substancialmente como mostrado na figura 4; e

(e) Espectros de absorção de infravermelho substancialmente como mostrado na figura 5.

(15) Uma composição farmacêutica contendo a forma cristalina como definido em qualquer um de (2) a (14).

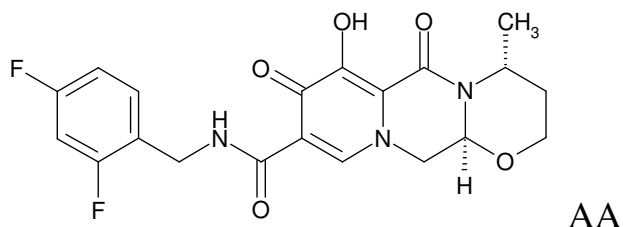
(16) Um processo para a preparação das formas cristalinas como definido em qualquer um de (2) a (14).

[0042] A presente invenção caracteriza formas cristalinas de um sal do composto da fórmula AA, em particular um sal de sódio.

[0043] A presente invenção caracteriza formas cristalinas de um hidrato de um sal de um composto da fórmula AA, em particular um sal de sódio.

[0044] A invenção também inclui uma forma cristalina de um composto da fórmula AA (Composto 12, Exemplo 1). Os detalhes são mostrados como (17) a (22):

[0045] (17) Uma forma cristalina de um composto da fórmula AA:

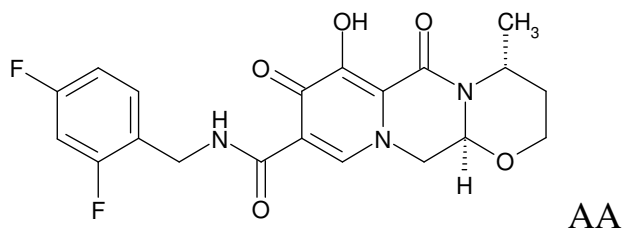


tendo uma ou mais propriedades físicas selecionados do grupo que consiste de (v) e (vi):

(v) tendo os picos de difração característicos a $5,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, e $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó; e

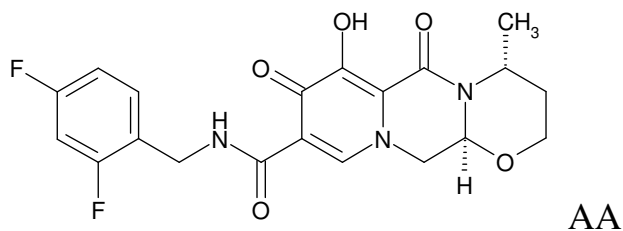
(vi) tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1658\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1628\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$, $1540\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ e $1498\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$.

[0046] (18) Uma forma cristalina de um composto da fórmula AA:



tendo os picos de difração característicos a $5,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$ e $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó .

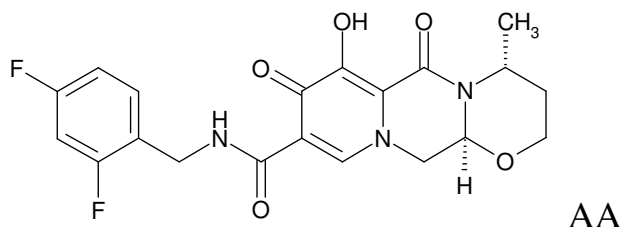
[0047] (19) Uma forma cristalina de um composto da fórmula AA:



tendo os picos de difração característicos a $5,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm$

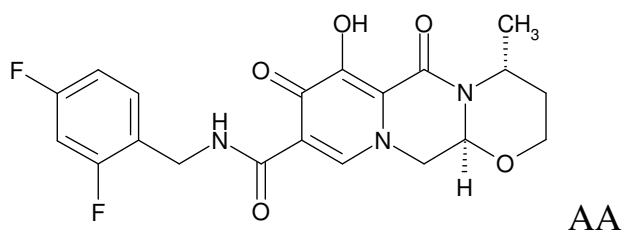
$0,2^\circ$, $12,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ e $27,9^\circ \pm 0,2^\circ$ graus dois teta em um padrão de difração de raio X no pó .

[0048] (20) Um cristal de um composto da fórmula AA:



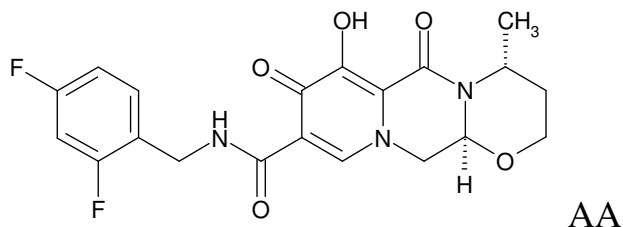
tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1658 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1628 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1540 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e $1498 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

[0049] (21) Um cristal de um composto da fórmula AA:



tendo espectros de absorção infravermelho característicos a $1658 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1628 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1540 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1498 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1355 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1264 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1238 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$, $1080 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ e $1056 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

[0050] (22) Um cristal de um composto da fórmula AA:



tendo um ou mais espectros selecionados do grupo que consiste de (f) e (g):

(f) Padrão de difração de raio X no pó substancialmente como mostrado na figura 6; e

(g) Espectros de absorção de infravermelho substancialmente

como mostrado na figura 7.

[0051] Os cristais do composto 13 e 13b (forma monoidratada do composto 13) demonstraram alta solubilidade em água ou solução salina, alta biodisponibilidade (BA), concentração de medicamento máxima alta (C_{max}), tempo de concentração de medicamento máxima curto (T_{max}), alta estabilidade contra o calor e a luz, e/ou instalação de bom manuseio. Portanto, os cristais dos compostos 13 e 13b são adequados como ingredientes farmacêuticos.

[0052] Nos Exemplos seguintes e por todo este relatório descritivo, as seguintes abreviações podem ser usadas: Me (metila), Bn (benzila), Aq (aquoso), Et (etila), C (centígrados).

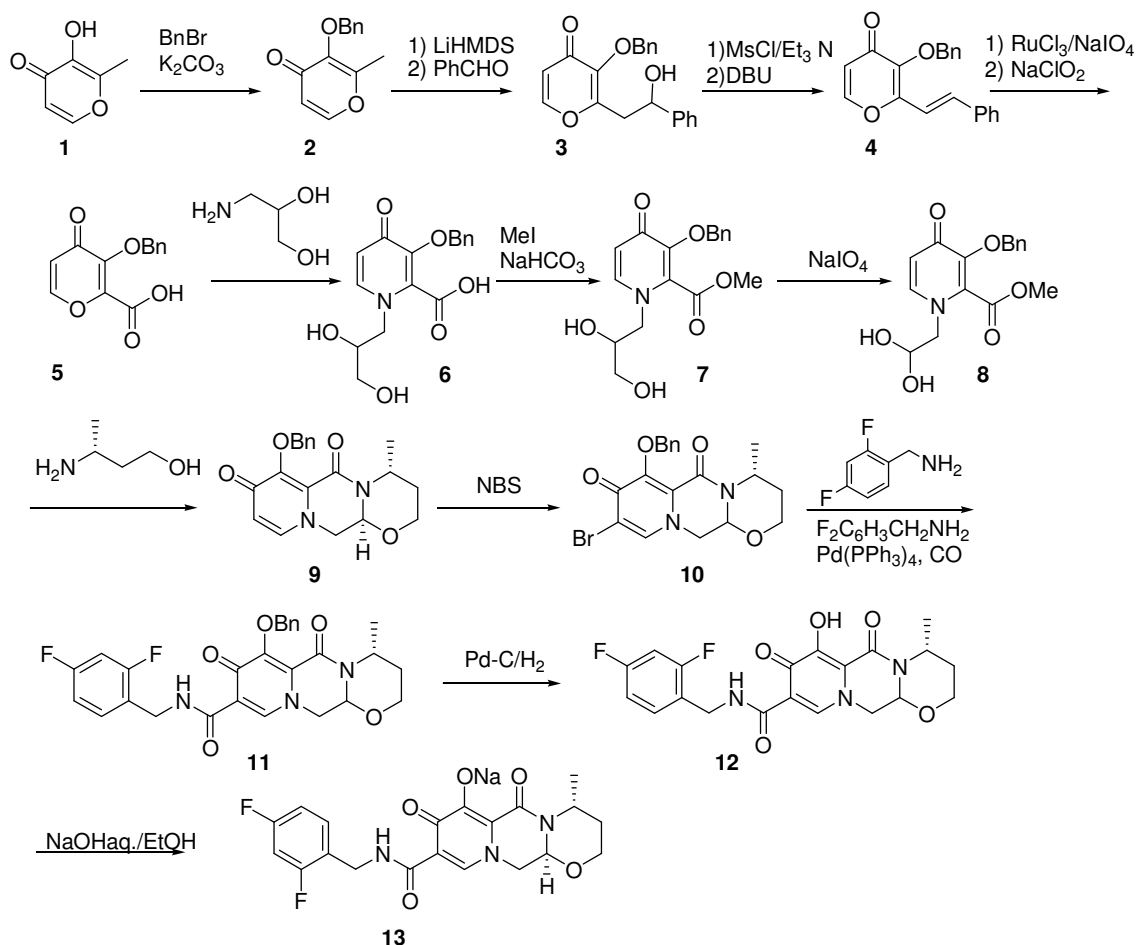
EXEMPLOS

[0053] Nos Exemplos seguintes, aqueles que descrevem as reações de bromação e amidação da presente invenção incluem o Exemplo C, Exemplo 2 e Exemplo CC.

[0054] Os seguintes Exemplos são intencionados apenas para ilustração e não são intencionados para limitar o escopo da invenção de nenhum modo.

[0055] Exemplos 1 e 3

[0056] O material de partida dos exemplos 1e e 3e é o composto da fórmula (IIa) que também é mostrado como composto 5 abaixo e composto #101 na página 113 da WO 2006/116764. O produto representado abaixo como composto 8 é da fórmula (I). O produto final mostrado abaixo como composto 13 é um composto da fórmula (I-7) na página 240 da WO 2006/116764 em que (R)_m é 2,4-di-F e R^a é H, entretanto, contanto que, haja um metila alfa na posição designada R¹⁶ na fórmula (XXVI) na página 65.



[0057] Assim, na sequência acima para o Exemplo 1, o composto 5 é idêntico ao composto 101 na página 113 da WO 2006/116764 e à fórmula (IIa) do processo da presente invenção; o composto 6 acima é idêntico à fórmula (VIa) do processo da presente invenção; o composto 7 acima é idêntico à fórmula (VIb) do processo da presente invenção; e o composto 8 é idêntico à fórmula (Ia) do processo da presente invenção. A Etapa i) do processo da invenção é de 5 a 6 acima enquanto a etapa ii) é de 6 a 8.

Exemplo 1a

[0058] A uma pasta fluida de 2000 g do composto 1(1,0 eq.) em 14,0 litros de MeCN foram adicionados 2848 g brometo de benzila (1,05 eq.) e 2630 g de K_2CO_3 (1,2 eq.). A mistura foi agitada a 80°C por 5 horas e esfriada até 13°C . O precipitado foi filtrado e lavado com 5,0 litros de MeCN. O filtrado foi concentrado e 3,0 litros de THF foram adicionados ao resíduo. A solução de THF foi concentrada para dar 3585 g do composto 2

bruto como óleo. Sem outra purificação, o composto 2 foi usado na etapa seguinte.

[0059] ^1H RMN(300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 5H), 6,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

Exemplo 1b

[0060] A 904 g do composto 2 bruto foram adicionados 5,88 litros de THF e a solução foi esfriada até -60°C . 5,00 litros de 1,0 M de bis(trimetilsililamida) de lítio em THF (1,25 eq.) foram adicionados às gotas por 2 horas à solução do composto 2 a -60°C . Depois, um solução de 509 g de benzaldeído(1,2 eq.) em 800 ml de THF foi adicionados a -60°C e a mistura de reação foi envelhecida a -60°C por 1 hora. A solução de THF foi vertida em uma mistura de 1,21 litro de HCl conc., 8,14 litros água gelada e 4,52 litros de EtOAc em menos do que 2°C . A camada orgânica foi lavada com 2,71 litros de salmoura (duas vezes) e a camada aquosa foi extraída com 3,98 litros de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas. À mistura, 1,63 litro de tolueno foi adicionado e concentrado (duas vezes) para fornecer a pasta fluida em tolueno do composto 3. A filtração, lavagem com 0,90 litro de produziram 955 g do composto 3 (74 % de rendimento do composto 1) como um cristal.

[0061] ^1H RMN(300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,5 - 7,2 (m, 10H), 6,38 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 4,8, 9,0$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 9,0, 14,1$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 4,8, 14,1$ Hz, 1H).

Exemplo 1c

[0062] A uma solução de 882 g do composto 3 (1,0 eq.) em 8,82 litros de THF foram adicionados 416 g de Et_3N (1,5 eq.) e 408 g de cloreto de metanossulfonila (1,3 eq.) em menos do que 30°C . Depois da confirmação de desaparecimento do composto 3, 440 ml de NMP e 1167 g de DBU (2,8 eq.) foram adicionados à mistura de reação em menos do que 30°C e a mistura de

reação foi envelhecida por 30 min. A mistura foi neutralizada com 1,76 litro de 16 % de ácido sulfúrico e a camada orgânica foi lavada com 1,76 litro de 2 % de Na_2SO_3 aq. Depois da concentração da camada orgânica, 4,41 litros de tolueno foram adicionados e a mistura foi concentrada (três vezes). Depois da adição de 4,67 litros de hexano, a mistura foi esfriada com banho de gelo. A filtração, lavagem com 1,77 litros de hexano e secagem forneceram 780 g do composto 4 (94 % de rendimento) como um cristal.

[0063] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,50 - 7,25 (m, 10H), 7,22 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Exemplo 1d

[0064] A uma mistura de 822 g do composto 4 (1,0 eq.) e 11,2 g de $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (0,02 eq.) em 2,47 litros de MeCN, 2,47 litros de EtOAc e 2,47 litros de H_2O foram adicionados 2310 g de NaIO_4 (4,0 eq.) em menos do que 25° C. Depois de envelhecer por 1 hora, 733 g de NaClO_2 (3,0 eq.) foram adicionados à mistura em menos do que 25° C. Depois de envelhecer por 1 hora, o precipitado foi filtrado e lavado com 8,22 litros de EtOAc. Ao tolueno, 1,64 litro de 50 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aq, 822 ml de H_2O e 630 ml de HCl conc. foram adicionados. A camada aquosa foi extraída com 4,11 litros de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. Ao resíduo, 4 litros de tolueno foram adicionados e a mistura foi concentrada e esfriada com banho de gelo. A filtração, lavagem com 1 litros de tolueno e secagem forneceram 372 g do composto 5 (56 % de rendimento) como um cristal.

[0065] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,6 (brs, 1H), 5,31 (s, 2H).

Exemplo 1e

[0066] Uma mistura de 509 g do composto 5 (1,0 eq.) e 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 eq.) em 1,53 litros de EtOH foi agitada a 65° C

por 1 hora e a 80° C por 6 horas. Depois da adição de 18,8 g de 3-Amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) em 200 ml de EtOH, a mistura foi agitada a 80° C por 1 hora. Depois da adição de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) em 200 ml de EtOH, a mistura foi agitada a 80° C por 30 min. Depois de esfriar e adição de 509 ml de H₂O, a mistura foi concentrada. Ao resíduo, 2,54 litros de H₂O e 2,54 litros de AcOEt foram adicionados. Depois da separação, a camada aquosa foi lavada com 1,02 litro de EtOAc. À camada aquosa, 2,03 litros de 12 % de ácido sulfúrico foram adicionados em menos do que 12° C para dar cristal do composto 6. A filtração, lavagem com 1,53 litros de H₂O fria e secagem forneceram 576 g do composto 6 (83 % de rendimento) como um cristal.

[0067] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,5 - 7,2 (m, 5H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2 - 4,0 (m, 1H), 3,9 - 3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 6,0, 10,8 Hz, 1H).

Exemplo 1f

[0068] A uma pasta fluida de 576 g do composto 6(1,0 eq.: 5,8 % de H₂O foram contidos) em 2,88 litros de NMP foram adicionados 431 g de NaHCO₃ (3,0 eq.) e 160 ml de iodeto de metila (1,5 eq.) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. Depois de esfriar até 5° C, 1,71 litro de HCl 2 N e 1,15 litro de 20 % de NaCl aq foram adicionados á mistura em menos do que 10° C para dar cristal do composto 7. A filtração, lavagem com 1,73 litro de H₂O e secagem forneceram 507 g do composto 7 (89 % de rendimento) como um cristal.

[0069] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 2,4, 14,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 9,0, 14,4 Hz, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 1H).

Exemplo 1g

[0070] A uma mistura de 507 g do composto 7 (1,0 eq.) em 5,07 litros de MeCN, 5,07 litros de H₂O e 9,13 g de AcOH (0,1 eq.) foram adicionados 390 g de NaIO₄ (1,2 eq.) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Depois da adição de 1,52 litro de 10 % de Na₂S₂O₃ aq., a mistura foi concentrada e esfriada até 10° C. A filtração, lavagem com H₂O e secagem forneceram 386 g do composto 8 (80 % de rendimento) como um cristal.

[0071] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 6,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, J = 5,1 Hz, 2H).

Exemplo 1h

[0072] Depois da dissolução de uma mistura de 378 g do composto 8 (1,0 eq.) em 3,78 litros de MeOH pelo aquecimento, a solução foi concentrada. Ao resíduo, 1,51 litro de tolueno foi adicionado e a mistura foi concentrada. Ao resíduo, 1,89 litro de tolueno, 378 ml de AcOH e 137 g de (R)-3-Amino-butan-1-ol (1,3 eq.) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 90° C, agitada a 90° C por 2,5 horas e concentrada. Ao resíduo, 1,89 litro de tolueno foi adicionado e a mistura foi concentrada. O resíduo foi extraído com 3,78 litros e 1,89 litro de CHCl₃ e lavado com 2 x 1,89 litros de H₂O. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. Ao resíduo, 1,89 litro de EtOAc foi adicionado e a mistura foi concentrada. Depois da adição de 1,89 litro de EtOAc, a filtração, lavagem com 1,13 litro de EtOAc e secagem forneceram 335 g do composto 9 (83 % de rendimento) como um cristal.

[0073] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,40 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 3,9, 13,5 Hz, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, J = 2,4, 4,5, 13,8 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplo 1i

[0074] A uma pasta fluida de 332 g do composto 9 (1,0 eq.) em 1,66

litro de NMP foram adicionados 191 g de NBS (1,1 eq.) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. Depois da adição de 1,26 litro de H₂O, a mistura foi agitada por 30 min. Depois da adição de 5,38 litros de H₂O e o envelhecimento da mistura a 10° C por 30 min e a 5° C por 1 hora, a filtração, lavagem com 1,33 litro de H₂O fria e secagem forneceram 362 g do composto 10 (89 % de rendimento) como um cristal.

[0075] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 5,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 3,9, 13,2 Hz, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 3H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, J = 2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplo 1j

[0076] Sob atmosfera de monóxido de carbono, uma mistura de 33,5 g do composto 10 (1,0 eq.), 34,8 ml de i-Pr₂Net (2,5 eq.), 14,3 ml de 2,4-difluorobenzilamina (1,5 eq.) e 4,62 g de Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.) em 335 ml de DMSO foi agitada a 90° C por 5,5 horas. Depois de esfriar, o precipitado foi filtrado e lavado com 50 ml de 2-propanol. Depois da adição de 502 ml de H₂O e 670 ml de AcOEt ao tolueno, a camada orgânica foi lavada com 335 ml de HCl 0,5N aq. e 335 ml de H₂O e a camada aquosa foi extraída com 335 ml de AcOEt. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. Ao resíduo, 150 ml de 2-propanol foi adicionado e a mistura foi concentrada. Depois da adição de 150 ml de 2-propanol, concentração, esfriamento até 20° C e filtração, o cristal bruto do composto 11 foi obtido. Depois da dissolução do cristal bruto em 380 ml de acetona pelo aquecimento, o precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado. Depois da adição de 200 ml de EtOH, concentração, adição de 150 ml de EtOH, concentração, esfriamento e filtração, o cristal bruto do composto 11 foi obtido. Depois da dissolução do cristal bruto em 450 ml de acetona pelo aquecimento, a solução foi concentrada. Ao resíduo, 150 ml de 2-propanol foi adicionado e a mistura foi

concentrada (duas vezes). Depois do esfriamento do resíduo, a filtração, lavagem com 2-propanol e secagem forneceram 34,3 g do composto 11 (84 % de rendimento) como um cristal.

[0077] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,42 - 7,24 (m, 5H), 6,78 - 6,74 (m, 2H), 5,30 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,26 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,22 (dd, $J = 3,9, 13,5$, 1H), 4,09 (dd, $J = 6,0, 13,2$ Hz, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 2,24 - 1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 14,1$ Hz, 1H), 1,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Exemplo 1k

[0078] Sob atmosfera de hidrogênio, uma mistura de 28,0 g do composto 11 (1,0 eq.) e 5,6 g de 10 % de Pd-C em 252 ml de THF e 28 ml de MeOH foi agitada por 1 hora. Depois que o precipitado (Pd-C) foi filtrado e lavado com 45 ml de THF, 5,6 g de 10 % de Pd-C foram adicionados e a mistura foi agitada por 1,5 hora sob atmosfera de hidrogênio. Depois que o Pd-C foi filtrado e lavado com 150 ml de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9/1), o filtrado foi concentrado. Depois da dissolução do resíduo em 1,38 litro de EtOH pelo aquecimento, a solução foi gradualmente esfriada até a temperatura ambiente. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado e esfriado. A filtração, lavagem com EtOH e secagem forneceram 21,2 g do composto 12 (92 % de rendimento) como um cristal.

[0079] ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, $J = 8,7, 6,3$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 2,6, 9,5, 10,8$ Hz, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 1H), 5,44 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 4,35 (dd, $J = 6,0, 13,8$ Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Exemplo 1l

[0080] Depois da dissolução de 18,0 g do composto 12 (1,0 eq.) em

54 ml de EtOH pelo aquecimento, seguido pela filtração, 21,5 ml de NaOH 2 N aq.(1,0 eq.) foram adicionados à filtração a 80° C. A solução foi gradualmente esfriada até a temperatura ambiente. A filtração, lavagem com 80 ml de EtOH e secagem forneceram 18,8 g do composto 13 (99 % de rendimento) como um cristal.

[0081] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 5,22 - 5,12 (m, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 1,8, 14,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 2,00 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplo 1m

[0082] Exemplo 1m mostrou um processo para a preparação do composto cristalino 13b que é forma monoidratada do composto 13.

[0083] Depois da dissolução de 30,0 g do composto 13 (1,0 eq.) em 600 ml de solução de THF-água (8 : 2) a 30° C, 36,0 ml de NaOH 2 N aq (1,0 eq.) foram adicionados à solução. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A precipitação foi filtrada, lavada com 150 ml de solução THF-água (8:2), 150 ml de THF. A secagem a 85° C e o condicionamento da umidade forneceram 30,4 g do composto 13b (forma monoidratada do composto 13, 93 % de rendimento) como um cristal.

Exemplo 3

Exemplo 3a

[0084] A uma pasta fluida de 2000 g do composto 1(1,0 eq.) em 14,0 litros de MeCN foram adicionados 2848 g de brometo de benzila (1,05 eq.) e 2630 g de K_2CO_3 (1,2 eq.). A mistura foi agitada a 80° C por 5 horas e esfriada até 13° C. O precipitado foi filtrado e lavado com 5,0 litros de MeCN. O filtrado foi concentrado e 3,0 litros de THF foram adicionados ao resíduo. A solução de THF foi concentrada para dar 3585 g do composto 2 bruto como óleo. Sem outra purificação, o composto 2 foi usado na etapa

seguinte.

[0085] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 5H), 6,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

Exemplo 3b

[0086] A 904 g do composto 2 bruto foram adicionados 5,88 litros de THF e a solução foi esfriada até -60°C . 5,00 litros de 1,0 M de bis(trimetilsililamida) de lítio em THF (1,25 eq.) foram adicionados às gotas por 2 horas à solução do composto 2 a -60°C . Depois, um solução de 509 g de benzaldeído (1,2 eq.) em 800 ml de THF foi adicionada a -60°C e a mistura de reação foi envelhecida a -60°C por 1 hora. A solução de THF foi vertida em uma mistura de 1,21 litro de HCl conc., 8,14 litros de água gelada e 4,52 litros de EtOAc em menos do que 2°C . A camada orgânica foi lavada com 2,71 litros de salmoura (duas vezes) e a camada aquosa foi extraída com 3,98 litros de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas. À mistura, 1,63 litro de tolueno foi adicionada e concentrada (duas vezes) para fornecer a pasta fluida em tolueno do composto 3. A filtração, lavagem com 0,90 litros de tolueno frio e secagem produziram 955 g do composto 3 (74 % de rendimento do composto 1) como um cristal.

[0087] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,5 - 7,2 (m, 10H), 6,38 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,95 (dd, $J = 4,8, 9,0$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 9,0, 14,1$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 4,8, 14,1$ Hz, 1H).

Exemplo 3c

[0088] A uma solução de 882 g do composto 3 (1,0 eq.) em 8,82 litros de THF foram adicionados 416 g de Et_3N (1,5 eq.) e 408 g de cloreto de metanossulfonila (1,3 eq.) em menos do que 30°C . Depois da confirmação de desaparecimento do composto 3, 440 ml de NMP e 1167 g de DBU (2,8 eq.) foram adicionados à mistura de reação em menos do que 30°C e a mistura de reação foi envelhecida por 30 min. A mistura foi neutralizada com 1,76 litro

de 16 % de ácido sulfúrico e a camada orgânica foi lavada com 1,76 litro de 2 % de Na_2SO_3 aq. Depois da concentração da camada orgânica, 4,41 litros de tolueno foram adicionados e a mistura foi concentrada (três vezes). Depois da adição de 4,67 litros de hexano, a mistura foi esfriada com banho de gelo. A filtração, lavagem com 1,77 litro de hexano e secagem forneceram 780 g do composto 4 (94 % de rendimento) como um cristal.

[0089] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,50 - 7,25 (m, 10H), 7,22 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H).

Exemplo 3d

[0090] A uma mistura de 10,0 g do composto 4 e 13,6 mg de $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ em 95 ml de MeCN e 10 ml de água, mistura de 155 ml de água, 7,2 g de ácido hidrossulfúrico, e 15,5 g de NaIO_4 foram adicionados por 2,5 horas a 20° C. Depois de envelhecer por 1 hora, as camadas orgânicas e aquosas foram separadas e a camada aquosa foi extraída por 30 ml de acetato de etila. A camada aquosa foi extraída mais uma vez por 30 ml de acetato de etila e as camadas orgânicas foram combinadas. 6 ml de solução a 5 % de NaHSO_3 foram adicionados à camada orgânica combinada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi ajustada até o pH 6,0 pela adição de 4,0 g de solução 2 M de NaOH e a camada aquosa foi separada. Depois 60 ml de solução a 5 % de NaHCO_3 e 257 mg de TEMPO foram adicionados, 25,9 g de solução de NaClO foram adicionados à mistura de reação a 25° C por 1 hora e agitados por 30 min para checar a reação terminada. Depois as camadas foram separadas, 42,5 ml de solução a 5 % de Na_2SO_3 e 30 ml de AcOEt foram adicionados e separados. A camada aquosa foi extraída por 30 ml de AcOEt e separada. 12 % de H_2SO_4 foram adicionados à mistura de reação a 20° C por 1 hora e a mistura foi esfriada até 5° C. Depois a mistura foi agitada por 30 min, a mistura foi filtrada, lavada com 30 ml de água duas vezes e secada para fornecer 5,7 g do composto 5 (70 % de rendimento) como

um cristal.

[0091] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,6 (brs, 1H), 5,31 (s, 2H).

Exemplo 3e

[0092] Uma mistura de 509 g do composto 5 (1,0 eq.) e 407 g de 3-amino-propano-1,2-diol (2,5 eq.) em 1,53 litro de EtOH foi agitada a 65°C por 1 hora e a 80°C por 6 horas. Depois da adição de 18,8 g de 3-Amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) em 200 ml de EtOH, a mistura foi agitada a 80°C por 1 hora. Depois da adição de 18,8 g de 3-amino-propano-1,2-diol (0,1 eq.) em 200 ml de EtOH, a mistura foi agitada a 80°C por 30 min. Depois de esfriar e adição de 509 ml de H_2O , a mistura foi concentrada. Ao resíduo, 2,54 litros de H_2O e 2,54 litros de AcOEt foram adicionados. Depois da separação, a camada aquosa foi lavada com 1,02 litro de EtOAc. À camada aquosa, 2,03 litros de 12 % de ácido sulfúrico foram adicionados em menos do que 12°C para dar cristal do composto 6. A filtração, lavagem com 1,53 litro de H_2O fria e secagem forneceram 576 g do composto 6 (83 % de rendimento) como um cristal.

[0093] ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,67 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,5 - 7,2 (m, 5H), 6,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,2 - 4,0 (m, 1H), 3,9 - 3,6 (m, 2H), 3,38 (dd, $J = 4,2, 10,8$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 6,0, 10,8$ Hz, 1H).

Exemplo 3f

[0094] A uma pasta fluida de 576 g do composto 6 (1,0 eq.: 5,8 % de H_2O foram adicionados) em 2,88 litros de NMP foram adicionados 431 g de NaHCO_3 (3,0 eq.) e 160 ml de iodeto de metila (1,5 eq.) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. Depois de esfriar até 5°C , 1,71 litro de HCl 2 N e 1,15 litro de 20 % de NaCl aq foram adicionados à mistura em menos do que 10°C para dar cristal do composto 7. A filtração, lavagem com 1,73 litro de H_2O e secagem forneceram 507 g do composto 7 (89 % de

rendimento) como um cristal.

[0095] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 6,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,21 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,83 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 2,4, 14,1$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,70 (dd, $J = 9,0, 14,4$ Hz, 1H), 3,65 - 3,50 (m, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 1H).

Exemplo 3g

[0096] A uma mistura de 15,0 g do composto 7(1,0 eq.) em 70,9 g de MeCN, uma mistura de 60 ml de H_2O , 2,6 g de H_2SO_4 e 11,5 g de NaIO_4 foi adicionada na faixa entre 17°C até 14°C . Depois a mistura de reação foi agitada por 1 hora, o precipitado foi filtrado. O filtrado foi adicionado à solução de 11,8 g de sal de sódio do ácido ascórbico, 64 g de água e 60 mg de H_2SO_4 . Depois a mistura foi concentrada, esfriada até 5°C , a filtração, lavagem com H_2O e secagem forneceram 12,9 g do composto 8 (90 % de rendimento) como um cristal.

[0097] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,62 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 5H), 6,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,29 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H).

Exemplo 3h

[0098] Uma mistura de 10,0 g do composto 8 e 33,3 g de diglima foram adicionados a solução de 3,3 g de (R)-3-Amino-butan-1-ol em 4,7 g de diglima e 1,0 g de ácido acético a 60°C . Depois a mistura de reação foi agitada a 95°C por 9 horas, a mistura de reação foi esfriada até -5°C e filtrada. O cristal úmido foi lavado e secado para dar 8,3 g do composto 9 (78 %).

dados de XRD:

[0099] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,40 - 7,24 (m, 3H), 7,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 3,9, 6,3$ Hz, 1H), 5,05 - 4,90

(m, 1H), 4,07 (dd, $J = 3,9, 13,5$ Hz, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,48 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 13,8$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Exemplo 3i

[00100] À pasta fluida de 5,7 g de NBS em 26,5 g de diclorometano foram adicionados 10 g do composto 9 em 92,8 g de diclorometano na temperatura ambiente. Depois a mistura de reação foi agitada por 6,5 horas a mistura de reação foi adicionada à solução de 2,0 g Na_2SO_3 e 40,3 g de água. A camada orgânica foi lavada com a solução diluída de NaOH e água, diclorometano foi concentrado e foi deslocado pelo metanol. A mistura foi esfriada até -5°C e filtrada e o cristal úmido foi lavado e secado para dar 10,3 g do composto 10 (84 %).

[00101] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 5,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,12 (dd, $J = 3,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,11 (dd, $J = 3,9, 13,2$ Hz, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 3H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,49 (ddd, $J = 2,4, 4,5, 14,1$ Hz, 1H), 1,31 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Exemplo 3j

[00102] Sob atmosfera de monóxido de carbono, uma mistura de 25,0 g do composto 10, 11,6 g de $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, 12,8 g de 2,4-difluorobenzil-amina, 335 mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e 1,9 g de 1,4-bis(difenilfosfino)butano em 188 ml de DMA foi agitada a 85°C por 4 horas. Depois de esfriar, a mistura de reação foi dividida e 10/25 da mistura foi usado para a etapa seguinte. 6,6 g de AcOEt , 29,9 g de água e 3 mg de cristal semente foram adicionados à mistura de reação a 40°C . Depois de agitar por 7 min, 29,9 g de água foram adicionados e esfriados até a temperatura ambiente. O cristal foi filtrado na temperatura ambiente e lavado por 47,2 g de etanol para dar 10,1 g do composto 11 (83 % de rendimento) como um cristal.

[00103] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,42 - 7,24 (m, 5H), 6,78 - 6,74 (m, 2H), 5,30 (d,

J = 9,9 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 5,05 - 4,90 (m, 1H), 4,64 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,22 (dd, J = 3,9, 13,5, 1H), 4,09 (dd, J = 6,0, 13,2 Hz, 1H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 2,24 - 1,86 (m, 1H), 1,50 (ddd, J = 2,4, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Exemplo 3k

[00104] Sob atmosfera de hidrogênio, uma mistura de 4,0 g do composto 11 e 0,8 g de Pd-C a 50 % a 5 % de umidade em 67,6 ml de THF e 1,6 ml de H₂O foi agitada por 1,5 hora a 50° C. Depois a mistura de 80 mg de NaHSO₃ e 2,0 ml de água purificada foi adicionada à mistura de reação e a mistura de reação foi agitada por 1 hora, o precipitado foi filtrado, lavado com 20 ml de THF, e o filtrado foi concentrado até 11,97 g. Depois da adição 6,7 ml de etanol e 33,6 ml de água purificada em 1 hora a mistura de reação foi esfriada até 25° C. A filtração, lavagem com 26,9 ml de EtOH e secagem forneceram 2,33 g do composto 12 (82 % de rendimento) como um cristal.

[00105] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 2,6, 9,5, 10,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 1H), 5,44 (dd, J = 3,9, 5,7 Hz, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 4,65 - 4,50 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,35 (dd, J = 6,0, 13,8 Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Exemplo 3l

[00106] Depois da dissolução de 18,0 g do composto 12 (1,0 eq.) em 54 ml de EtOH pelo aquecimento, seguido pela filtração, 21,5 ml de NaOH 2 N aq.(1,0 eq.) foram adicionados à filtração a 80° C. A solução foi gradualmente esfriada até a temperatura ambiente. A filtração, lavagem com 80 ml de EtOH e secagem forneceram 18,8 g do composto 13 (99 % de rendimento) como um cristal.

[00107] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H),

5,22 - 5,12 (m, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,16 (dd, J = 1,8, 14,1 Hz, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 2,00 - 1,72 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

[00108] Os aparelhos e condições usados para gerar Figuras 1 a 7 são como os seguintes:

Medição de Padrão de Difração de Raio X no pó

[00109] As condições de medição usadas foram as mesmas como a metodologia geral para a medição padrão de difração de raio X no pó descrita na “The Japanese Pharmacopoeia Fifteenth Edition”.

[00110] Aparelhos de medição

RINT TTR III

[00111] Métodos

As condições de aquisição foram como segue.

Método de Medição: método de feixe paralelo

Ânodo do tubo: Cu

Radiação: Cu K α

Corrente do gerador: 300 mA

Tensão do gerador: 50 kV

A amostra foi preparada em um bolacha de alumínio

Ângulo de incidência: 4° e 40°

Medição da análise de espectroscopia de infravermelho

As condições de aquisição usadas foram como segue.

[00112] Aparelhos de medição

FT/IR-4200tipoA (pela JASCO Corporation)

[00113] Métodos

Método de Medição: método de ATR (Reflexão total atenuada)

Resolução: 4 (cm⁻¹)

Detetor: DLATGS

Acumulação: 32 vezes

Medição de espectros ^{13}C RMN do estado sólido

O espectro foi obtido usando método da polimerização cruzada giro de ângulo mágico (CP/MAS). As condições de aquisição foram como segue.

[00114] Aparelhos de medição

Espectrômetro: Varian RMN Systems (frequência ^1H : 599,8 MHz)

[00115] Métodos

Sonda: Sonda de T3 HX de 3,2 mm

Amplitude espectral: 43103,4 Hz

Tempo de aquisição: 0,04 s

Demora de reciclo: 10 s

Tempo de contato: 3 ms

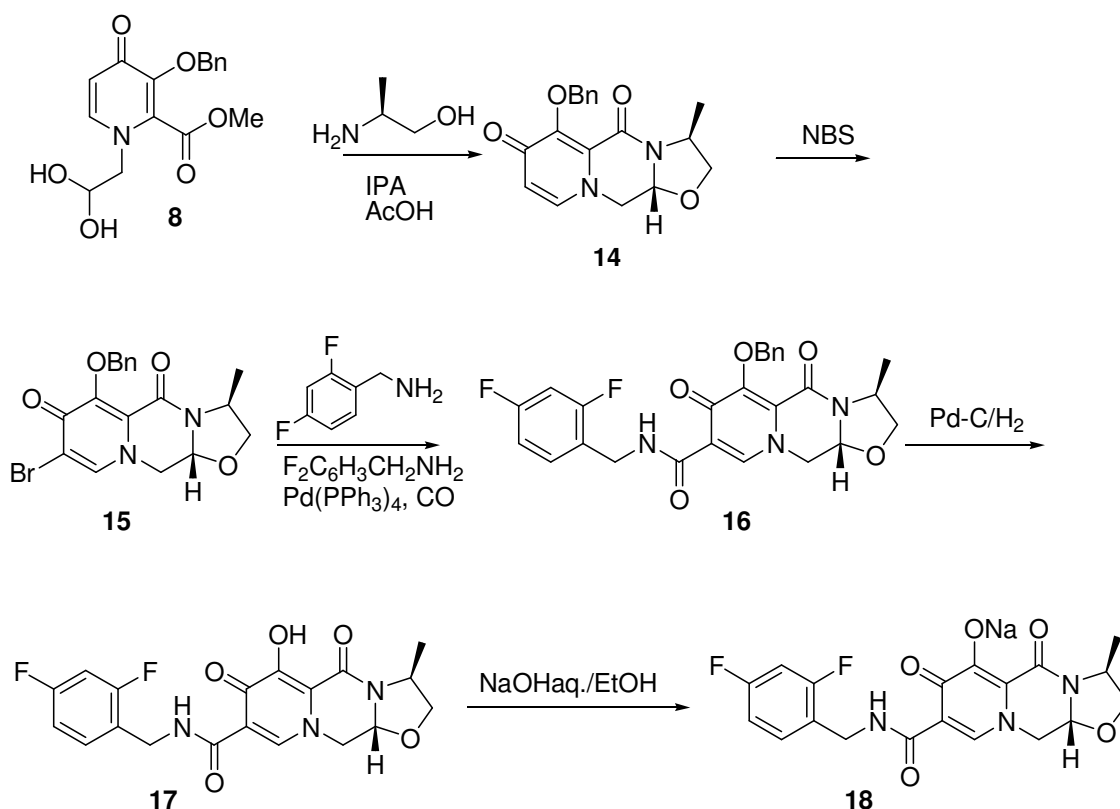
Padrão externo: adamantano (metino carbono: 38,52 ppm)

Temperatura : 10

Taxa de MAS: 20 kHz

Exemplo A

[00116] O material de partida do Exemplo A é o composto 8, que é idêntico à fórmula (Ia). Assim, o Exemplo A descreve um processo que fornece um intermediário para o composto da fórmula 17 abaixo que é isomérico para o composto ZZ-2 na página 237 da WO 2006/116764 a Brian Johns *et al.*



Exemplo Aa

[00117] Depois da dissolução da mistura de 320 g do composto 8 (1,0 eq.) em 3,20 litros de MeOH pelo aquecimento, a solução foi concentrada. Ao resíduo, 1,66 litro de MeCN, 5,72 ml de AcOH (0,1 eq.) e 82,6 g de (S)-2-Amino-propan-1-ol (1,1 eq.) foram adicionados e a mistura foi aquecida até 70° C, agitada a 70° C por 4 horas e concentrada. Ao resíduo, 1,67 litro de 2-propanol foi adicionado e a mistura foi concentrada (duas vezes). Depois do esfriamento do resíduo, a filtração, lavagem com 500 ml de 2-propanol frio e a secagem forneceram 167 g do composto 14 (52 % de rendimento) como um cristal.

[00118] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,20 (m, 4H), 6,53 (d, J = 7,2, 1H), 5,46 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 3,9, 9,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 6,6, 8,7 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 3,9, 12,3 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 9,9, 12,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 6,9, 8,7 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplo Ab

[00119] A pasta fluida de 156 g do composto 14 (1,0 eq.) em 780 ml de

NMP foram adicionados 93,6 g de NBS (1,1 eq.) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2,5 horas. A mistura de reação foi adicionada a 3,12 litros de H₂O. A filtração, lavagem com 8,0 litros de H₂O e secagem forneceram 163 g do composto 15 (84 % de rendimento) como um cristal.

[00120] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,25 (m, 3H), 5,34 (dd, J = 3,6, 9,9 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 3,99 (dd, J = 9,9, 11,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 5,7, 8,1 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Exemplo Ac

[00121] Sob atmosfera de monóxido de carbono, uma mistura de 163 g do composto 15 (1,0 eq.), 163 ml de i-Pr₂NEt (2,5 eq.), 68,4 ml de 2,4-difluorobenzilamina (1,5 eq.) e 22,5 g de Pd(PPh₃)₄ (0,05 eq.) em 816 ml de DMSO foi agitada a 90° C por 7 horas. Depois de esfriar, a remoção do precipitado, lavagem com 50 ml de DMSO e adição de 11,3 g de Pd(PPh₃)₄ (0,025 eq.), a mistura de reação foi agitada a 90° C por 2 horas sob atmosfera de monóxido de carbono mais uma vez. Depois de esfriar, remoção de precipitado e adição de 2,0 litros de AcOEt e 2,0 litros de H₂O, a camada orgânica foi lavada com 1,0 litro de HCl 1 N aq. e 1,0 litros de H₂O (duas vezes) e a camada aquosa foi extraída com 1,0 litro de AcOEt. As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas. A cromatografia de coluna em gel de sílica do resíduo forneceu 184 g do composto 16 (96 % de rendimento) como espuma.

[00122] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 - 7,25 (m, 7H), 6,90 - 6,70 (m, 2H), 5,43 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 3,9, 9,9 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,50 - 4,25 (m, 3H), 3,86 (dd, J = 9,9, 12,3 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 6,9, 8,4 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Exemplo Ad

[00123] Sob atmosfera de hidrogênio, uma mistura de 184 g do composto 16 (1,0 eq.) e 36,8 g de 10 % de Pd-C em 3,31 litros de THF e 0,37 litro de MeOH foi agitada por 3 horas. Depois da filtração do precipitado (Pd-C), lavagem com THF/MeOH (9/1) e adição de 36,8 g de 10 % de Pd-C, a mistura foi agitada por 20 min sob atmosfera de hidrogênio. Depois da filtração do precipitado (Pd-C) e lavagem com THF/MeOH (9/1), o filtrado foi concentrado. Depois de 200 ml de AcOEt foram adicionados ao resíduo, a filtração produziu o sólido bruto do composto 17. Os precipitados foram combinados e extraídos com 4,0 litros de CHCl₃/MeOH (5/1). Depois da concentração da solução CHCl₃/MeOH e a adição de 250 ml de AcOEt ao resíduo, a filtração produziu o sólido bruto do composto 17. Os sólidos brutos foram combinados e dissolvidos em 8,2 litros de MeCN/H₂O (9/1) pelo aquecimento. Depois da filtração, o filtrado foi concentrado. Ao resíduo, 1,5 litro de EtOH foi adicionado e a mistura foi concentrada (três vezes). Depois do esfriamento do resíduo, filtração e secagem forneceram 132 g do composto 17 (88 % de rendimento) como um cristal.

[00124] ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,47 (brs, 1H), 10,31 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,6, 6,9 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 2,6, 9,4, 10,6, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 4,1, 10,4 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 4,2, 12,3 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (dd, J = 6,8, 8,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 10,2, 12,3 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 6,7, 8,6 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

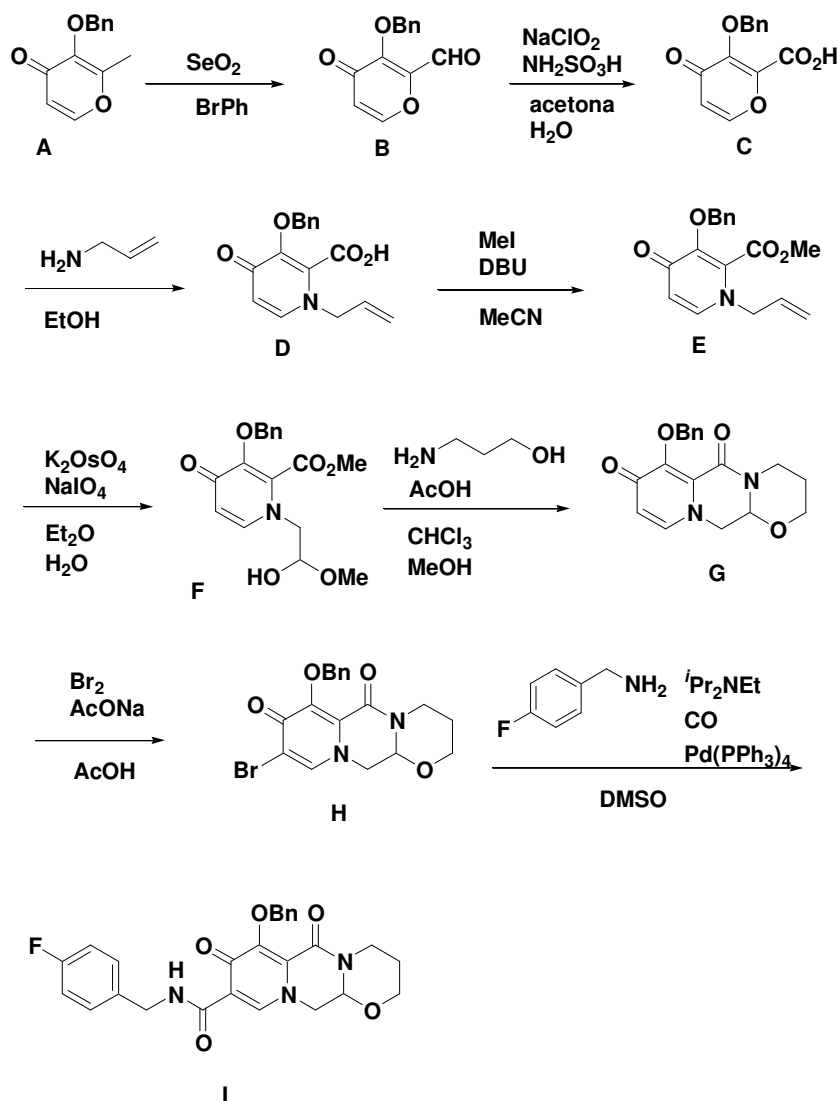
Exemplo Ae

[00125] Depois da dissolução de 16,0 g do composto 17 (1,0 eq.) em 2,56 litros de EtOH e 0,64 litro de H₂O pelo aquecimento, seguido pela filtração, 39 ml de NaOH 1 N aq. (1,0 eq.) foram adicionados à filtração a 75° C. A solução foi gradualmente esfriada até a temperatura ambiente. A filtração, lavagem com 80 ml de EtOH e secagem forneceram 13,5 g do composto 18 (80 % de rendimento) como um cristal.

[00126] ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 5,21 (dd, J = 3,8, 10,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 3,8, 12,1 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,75 (dd, J = 10,0, 12,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Exemplo B

[00127] Este Exemplo B utiliza um processo para inserir um nitrogênio no anel no lugar do oxigênio em um anel de pirona e criar um equivalente de aldeído por uma oxidação com ósmio de uma ligação dupla. Assim, este Exemplo não é uma bromação da invenção.



Exemplo Ba

[00128] A uma solução de bromobenzeno (238 ml) do composto A

(23,8 g, 110 mmol), dióxido de selênio (24,4 g, 220 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 13 horas a 140° C com remoção de água pelo sifão de Dean-Stark. As partículas insolúveis foram removidas pela filtração depois de esfriar, e o solvente foi evaporado. O tolueno foi adicionado ao resíduo e precipitados foram separados por filtração. Depois da concentração a vácuo, o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (hexano / acetato de etila). O Composto B (16,5 g, 65 %) foi obtido como óleo amarelo.

[00129] ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,51 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,36 (5H, s), 7,75 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 9,88 (1H, s).

Exemplo Bb

[00130] A uma solução aquosa esfriada com gelo (465 ml) de clorito de sódio (38,4 g, 424 mmol) e ácido sulfâmico (54,9 g, 566 mmol), a solução a cetona (465 ml) do composto B (46,5 g, 202 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada por 40 minutos na temperatura ambiente. Depois da remoção de acetona a vácuo, os precipitados foram coletados pela filtração e lavados com água fria. O Composto C (42,8 g, 86 %) foi obtido como cristal incolor.

[00131] ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 5,12 (2H, s), 6,54 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,33 - 7,46 (5H, m), 8,20 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

Exemplo Bc

[00132] Uma solução de etanol (17 ml) de alilamina (13,2 g 231 mmol) foi adicionada a uma suspensão de etanol (69 ml) do composto C (17,2 g, 70 mmol), depois a mistura foi agitada por 4,5 horas a 50° C e por 3 horas a 75° C. À mistura de reação esfriada, ácido clorídrico 2 N e gelo foram adicionados e precipitados foram coletados pela filtração. O Composto D foi obtido como cristal incolor.

[00133] ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,37 (2H, brs), 4,95 (2H, s), 5,26 - 5,39 (2H, m), 5,81 - 5,94 (1H, m), 6,32 (1H, dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz), 7,29 - 7,37(3H,

m), 7,48 - 7,51 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 0,8, 7,6 Hz), 8,11 (1H, brs).

Exemplo Bd

[00134] A uma suspensão de acetonitrila (146 ml) do composto D (14,6 g, 51 mmol), 1,8-diazabicico[5,4,0]undec-7-eno (15,5 g, 102 mmol) e iodeto de metila (18,2 g, 128 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada por 15 horas na temperatura ambiente. Depois da evaporação do solvente, o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (clorofórmio / metanol). O Composto E (14,2 g, 93 %) foi obtido como sólido incolor.

[00135] ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,75 (3H, s), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,16 - 5,35 (2H, m), 5,29 (2H, s), 5,81 - 5,94 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,27 - 7,42 (6H, m).

Exemplo Be

[00136] A uma solução de éter dietílico (390 ml) do composto E (13,3 g, 44 mmol), osmiato de potássio (VI) diidratado (1,62 g, 4,4 mmol) e metaperiodato de sódio (28,1 g, 132 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada por 2,5 horas na temperatura ambiente e precipitados foram coletados pela filtração. O sólido coletado foi dissolvido em clorofórmio-metanol e as partículas insolúveis foram separados por filtração. A concentração a vácuo deu o produto bruto do composto F (14,3 g).

[00137] ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 3,23 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,87 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 11,7, 4,8 Hz), 5,11 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,78 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,33 - 7,40 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Exemplo Bf

[00138] À solução em clorofórmio (108 ml) e metanol (12 ml) do composto F (11,7 g, o produto bruto), 3-aminopropanol (2,77g, 36,9 mmol), e ácido acético (1,2 ml) foram adicionados e a mistura foi agitada por 90 minutos a 70° C. Depois da concentração a vácuo, o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica (clorofórmio / metanol). O

Composto G (8,48 g, 72 % para 2 etapas) foi obtido como cristal incolor.

[00139] ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 1,54 - 1,64 (1H, m), 1,85 - 2,01 (1H, m), 3,00 (1H, dt, $J = 3,6, 12,9$ Hz), 3,74 (1H, dt, $J = 2,7, 12,3$ Hz), 3,93 (1H, dd, $J = 5,1, 13,5$ Hz), 4,07 - 4,21 (2H, m), 4,63 - 4,69 (1H, m), 4,94 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 5,25 (2H, dd, $J = 10,2, 24,6$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,22 - 7,38 (5H, m), 7,63 - 7,66 (2H, m).

Exemplo Bg

[00140] À solução de ácido acético (93 ml) do composto G (6,1 g, 18,7 mmol), solução de ácido acético (31 ml) de bromo (1,44 ml, 28,0 mmol) foram adicionados às gotas durante 15 minutos. A mistura foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. Depois da adição de 5 % de hidrogeno sulfito de sódio aquoso (8 ml), hidróxido de sódio 2 N (500 ml) foram adicionados às gotas durante 20 minutos. Os precipitados foram coletados pela filtração e lavados com a mistura de diclorometano e éter diisopropílico. O Composto H (6,02 g, 79 %) foi obtido como cristal incolor.

[00141] ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,55 - 1,74 (2H, m), 3,12 (1H, dt, $J = 3,0, 12,3$ Hz), 3,84 (1H, dt, $J = 2,7, 11,7$ Hz), 4,00 - 4,05 (1H, m), 4,20 - 4,26 (1H, m), 4,40 - 4,46 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,15 - 5,17 (1H, m), 7,31 - 7,40 (3H, m), 7,56 - 7,58 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Exemplo Bh

[00142] À solução de sulfóxido de dimetila (1,42 ml) do Composto H (71 mg, 0,175 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (25 mg, 0,035 mmol), 4-fluorobenzilamina (0,06 ml, 0,525 mmol) e diisopropil amina (0,15 ml, 0,875 mmol) foram adicionados, depois a mistura foi agitada sob a atmosfera de monóxido de carbono por 5 horas a 80° C. Depois de esfriar, cloreto de amônio aquoso saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila. O extrato foi lavado com água e secado com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado com a cromatografia de coluna em gel de sílica (acetato de etila / metanol). O

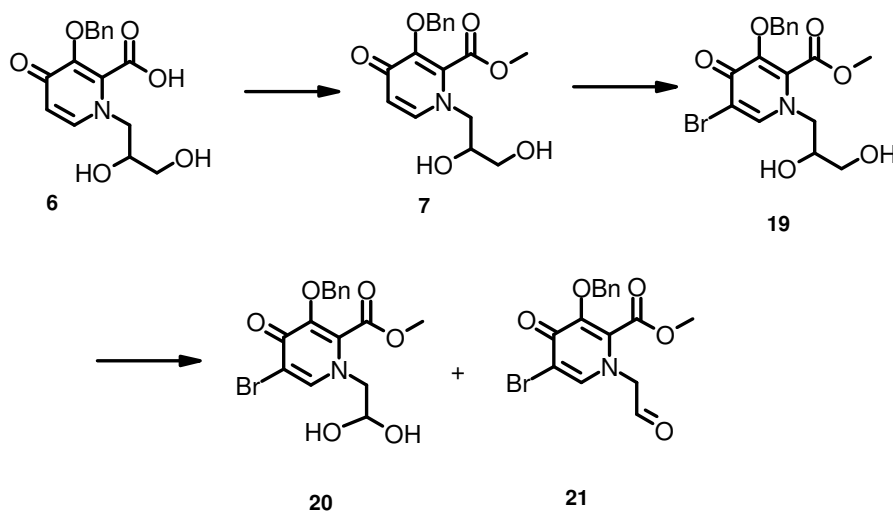
Composto I (74,5 mg, 89 %) foi obtido como cristal incolor.

[00143] ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,58 - 1,74(2H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,80 - 3,88 (1H, m), 4,02 - 4,07 (1H, m), 4,43 - 4,59 (5H, m), 5,05 (2H, s), 5,20 (1H, t, $J = 3,9$ Hz), 7,13 - 7,19 (2H, m), 7,32 - 7,40 (5H, m), 7,56 - 7,59 (2H, m), 8,61 (1H, s).

Exemplo C

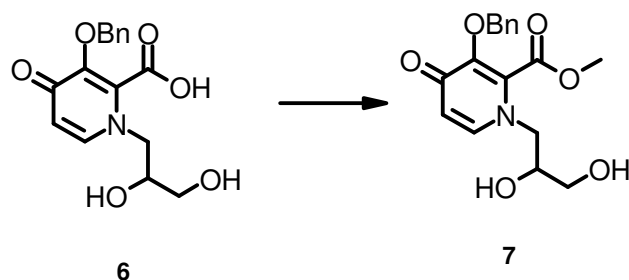
[00144] A síntese da 5-bromo-1-[2-hidróxi-2-(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila (em equilíbrio com o aldeído correspondente)

[00145] Este Exemplo C mostra uma refuncionalização de um composto 6 como mostrado acima no Exemplo 1 (da fórmula (VI)), incluindo uma bromação na posição R^x , para produzir os produtos finais 20 e 21 (da fórmula (I)). Tais compostos com Br na posição R^x podem ser reagidos como nos Exemplos 1 e 2 para adicionar a cadeia lateral de $R^2\text{-X-NR}^1\text{-C(O)-}$.



Exemplo Ca

[00146] 1-(2,3-diidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridino-carboxilato de metila

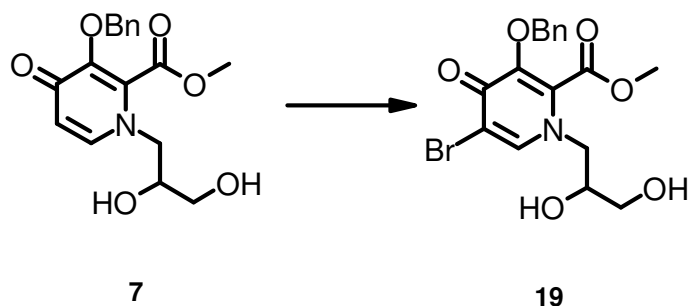


[00147] Um reator foi carregado com o ácido 1-(2,3-diidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxílico **6** (4,302 kg, 13,47 mol) seguido pelo carregamento com NaHCO₃ (1,69 kg, 20,09 mol) e 242 g de água desionizada. A esta foram adicionados 21,4 kg de NMP e a mistura foi agitada e temperatura levada até 28 a 35° C. O sulfato de dimetila (2,34 kg, 18,30 mol) foi adicionado às gotas por intermédio de um funil adicional à mistura de reação de 1 a 3 horas mantendo a temperatura de 28 a 33° C. A pasta fluida foi agitada nesta temperatura por 14 horas. Quando considerada completa, a mistura de reação foi esfriada até 5° C ou abaixo e a mistura foi neutralizada até o pH 6 pela adição de HCl (561 ml de HCl conc em 2806 g de água desionizada). O vaso de reação foi lentamente carregado com a solução a 20 % de salmoura fria que compreende de 8,7 kg NaCl, 20 kg de água desionizada e 14,8 kg de gelo em uma temperatura máxima de 10° C. A mistura foi agitada de 0 a 10° C por 2,5 horas. A pasta fluida foi filtrada sob vácuo e a torta lavada com 15 kg de água desionizada duas vezes. O produto sólido úmido foi secado de 45 a 55° C sob vácuo até que o peso constante fosse obtido. O produto desejado 1-(2,3-diidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila **7** foi obtido como um sólido amarelo claro (3,77 kg, 99,42 % de pureza pela HPLC, 84 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,36 (m, 5 H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,23 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,10 (Abq, J = 10,8 Hz, 2 H), 4,85 (m, 1 H), 3,98 (dd, J = 14,3, 2,4 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 14,3, 9,0 Hz, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H).

Exemplo Cb

[00148] 5-bromo-1-(2,3-diidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-

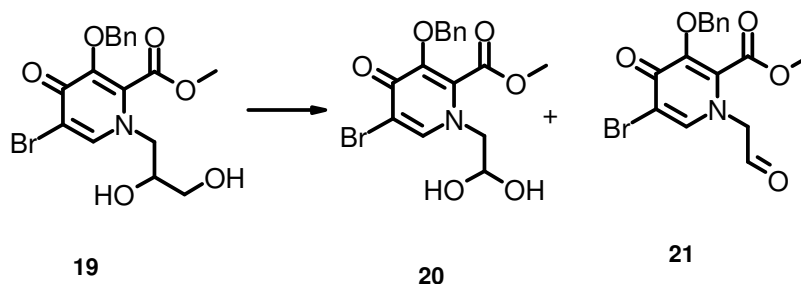
diidro-2- piridinocarboxilato de metila.



[00149] Um reator foi carregado com (3,759 kg, 11,27 mol) de 1-(2,3-diidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridino-carboxilato de metila 7 e 18,8 litros de DMF. A esta mistura agitada de 18 a 20° C foi adicionada N-bromossuccinimida (2,220 kg, 12,47 mol) em 20 minutos por intermédio de um funil de pó. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. Desta vez menos do que 1 % de material de partida estava presente pela HPLC. A mistura foi trabalhada em metade de lotes pelo esfriamento até 10° C e adicionada a uma mistura de gelo/água (12 kg de gelo em 35 kg água desionizada) e a mistura foi agitada, depois filtrada. Isto foi repetido para a segunda metade do lote. A torta de filtrado combinado foi lavada com 14 litros de água e secada em uma estufa a vácuo para fornecer 4,033 kg de 5-bromo-1-(2,3-diidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato metila 19 (91,6 %) como um pó amarelo claro de 99,2 % de pureza de HPLC. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,21 (s, 1 H), 7,41 - 7,33 (m, 5 H), 5,16 (s, 2 H), 4,17 (dd, J = 14,3, 2,4 Hz, 1 H), 3,90 (dd, J = 14,3, 9,0 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,78 (m, 1), 3,52 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1 H), 3,41 (dd, J = 11,3, 6,3 Hz, 1 H).

Exemplo Cc

[00150] 5-bromo-1-[2-hidróxi-2-(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-di- hidro-2-piridinocarboxilato de metila (em equilíbrio com o aldeído correspondente)

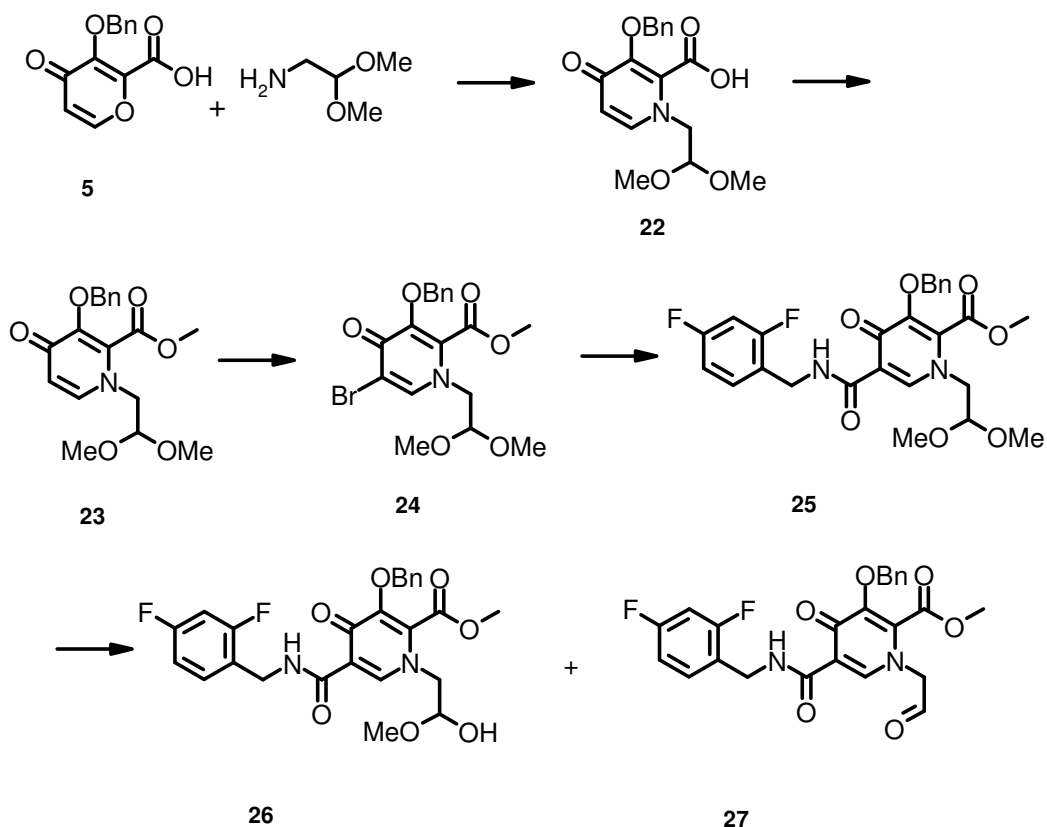


[00151] Um reator foi carregado com periodato de sódio (1,67 kg, 7,8 mol) e 44 litros de água desionizada. À mistura agitada foram adicionados 8,5 kg de gelo. Esta foi agitada até que todo o gelo fundisse e a temperatura de mistura foi de 1,4° C. A esta foi adicionado 5-bromo-1-(2,3-diidroxipropil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridino- carboxilato de metila 19 (2,73 kg, 6,62 mol) por intermédio de um funil adição de pó. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e a pasta fluida foi agitada por 16 horas. Uma amostra foi monitorada pela ¹H RMN e mostrou o desaparecimento do material de partida. A mistura foi filtrada e a torta lavada com 20 kg de água desionizada. Isto foi repetido até que um resultado de papel amido/iodeto negativo fosse obtido (4 lavagem X 20 litros). Os sólidos foram secados em uma estufa a vácuo de 45 a 55° C para fornecer 5-bromo-1-(2,2-diidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila 20 (2,176 kg, 88 %) como uma mistura com o aldeído correspondente forma 21. A pureza foi determinada ser 99,5 % pela HPLC. ¹H RMN (300 MHz, acetona-d₆) δ 8,12 (s, 1 H), 7,49 - 7,30 (m, 5 H), 5,56 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,97 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H).

Exemplo 2

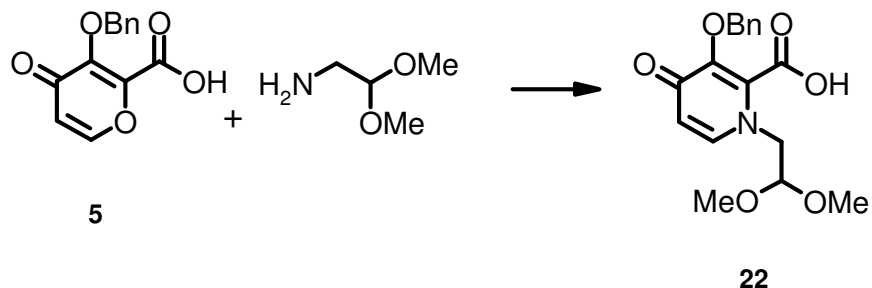
[00152] 5-({[(2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-1-[2-hidróxi-2-(metilóxi)- etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila (em equilíbrio com o aldeído correspondente)

[00153] Este Exemplo mostra uma reação de um composto 5 da fórmula (II) com um de (III) na etapa i) e um na etapa de refuncionalização ii) do compostos da fórmula (V) (compostos 22, 23, 24 e 25) nos compostos de procedimento da fórmula (I).



Exemplo 2a

[00154] Ácido 1-[2,2-Bis(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxílico

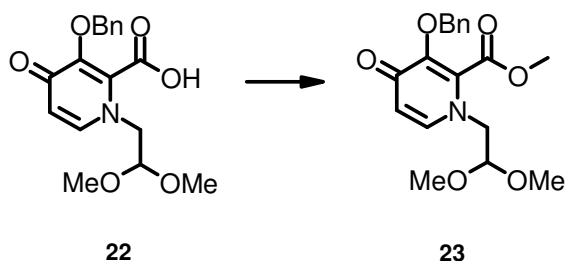


[00155] A um frasco (1 de litro) carregado com 500 ml de etanol anidro foram adicionados 49,2 g (0,2 mol) de ácido 4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-4H-piran-2-carboxílico 5. A suspensão lentamente aquecida até 55 ~ 60° C antes da adição de 2-amino-acetaldeído-dimetilacetal (84,1g, 0,8 mol). A reação foi depois levada até 65° C e ainda agitada por 18 horas. O solvente foi removido sob a pressão reduzida para produzir ácido 1-[2,2-Bis(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2- piridinocarboxílico 22 (bruto) como óleo marrom, que foi usado diretamente para a etapa

seguinte.

Exemplo 2b

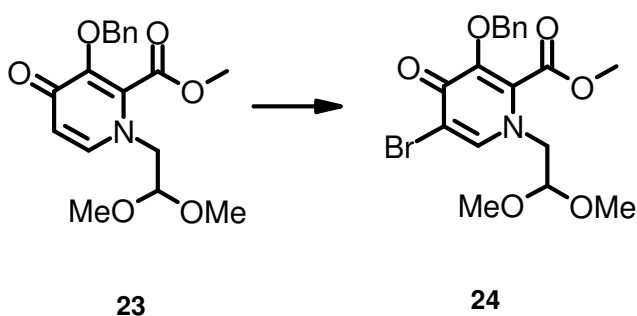
[00156] 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridino- carboxilato de metila



[00157] Ácido 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4 - diidro-2-piridinocarboxílico bruto 22 obtido como acima foi dissolvido em DMF (500 ml). A esta solução foi adicionado NaHCO₃ (50,5 g, 0,6 mole). A suspensão foi agitada vigorosamente com um agitador mecânico enquanto CH₃I em TBME (2,0 M, 300 ml) foi introduzido pelo funil de adição em 30 minutos. Depois da adição, a reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi depois diluída com EtOAc (~ 1,5 litros) e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi secada em Na₂SO₄ anidro. A evaporação dos solventes deu 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-di- hidro-2-piridinocarboxilato de metila 23 como óleo marrom, que foi usado diretamente para a etapa seguinte.

Exemplo 2c

[00158] 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2- piridinocarboxilato de metila

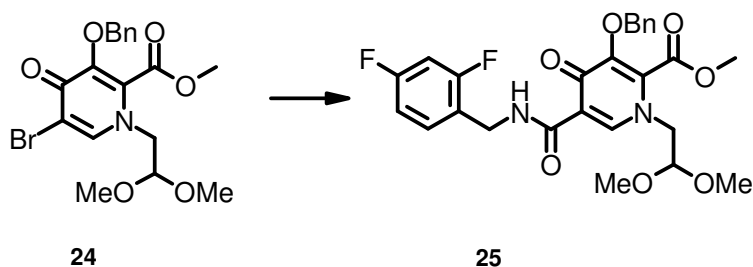


[00159] Um frasco de 2 litros equipado com um agitador mecânico foi carregado com 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-

2-piridinocarboxilato de metila 23 como obtido acima e 500 ml de diclorometano. A este frasco foi adicionado NBS (30 g, 0,17 mol) às porções. A reação foi agitada na temperatura ambiente até a sua conclusão (monitorada pela TLC, ~ 6 horas). A mistura foi depois diluída com diclorometano e lavada com NaHCO₃ (ss). A fase orgânica foi secada em Na₂SO₄ antes da evaporação dos solventes. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOH /DCM: 0 a 40 %) para produzir 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila 24 como um sólido marrom claro (50 g, 60 % 'em três etapas). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 7,7 (s, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,3 (d, J = 7,9 Hz, 3 H), 5,3 (s, 2 H), 4,4 (s, 1 H), 3,8 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,4 (s, 6 H). LC-MS (M + H⁺): calculado 426, observado 426.

Exemplo 2d

[00160] 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-5-({[(2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila

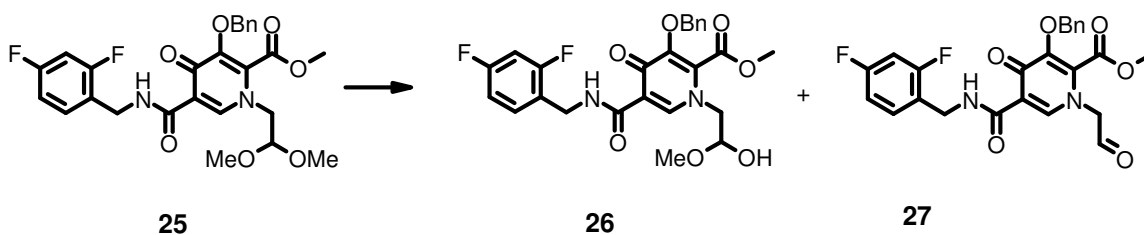


[00161] Um vaso de pressão foi carregado com 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-5-bromo-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila 24 (6,4 g, 15 mmol), 2,4-difluorobenzilamina (3,2g, 22,5 mmol), K₃PO₄ (9,45 g, 45 mmol), Pd(OCOCF₃)₂ (398 mg, 1,2 mmol), Xantofos (694 mg, 1,2 mmol) e tolueno (200 ml). A mistura foi purgada por CO (4 X) antes sendo aquecida até 100° C for 22 horas sob a atmosfera de CO (60 psi (414 kPa)). Depois abaixada até a temperatura ambiente, os sólidos foram separados por filtração através de celite e lavada com EtOAc. O filtrado foi

concentrado e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna (gel de sílica, EtOAc/hexano de 0 ~ 80 %) para produzir 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-5-({[(2,4-difluorofenil)metil]- amino}carbonil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridino- carboxilato de metila 25 como um óleo marrom claro (4,7g, 61 %). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 10,4 (m, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 7,4 (m, 6 H), 6,8 (d, $J = 9,3$ Hz, 2 H), 5,3 (s, 2 H), 4,6 (d, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 4,5 (s, 1 H), 4,0 (d, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,4 (s, 6 H). LC-MS ($M + H^+$): calculado 517, observado 517.

Exemplo 2e

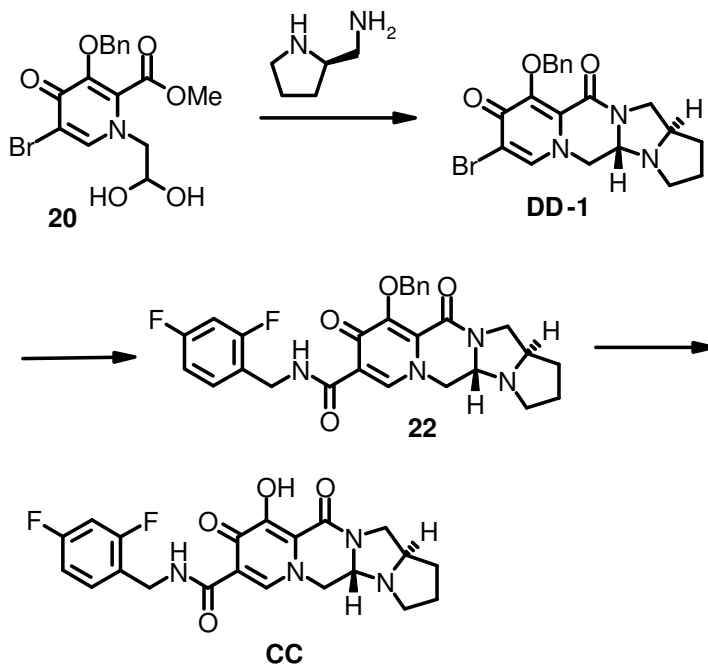
[00162] 5-({[(2,4-difluorofenil)metil]amino}carbonil)-1-[2-hidróxi-2-(metilóxi)- etil]-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridinocarboxilato de metila (em equilíbrio com o aldeído correspondente)



[00163] 1-[2,2-bis(metilóxi)etil]-5-({[(2,4-difluorofenil)metil]- amino}-carbonil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-diidro-2-piridino- carboxilato de metila 25 (11,6 g) foi tratado com 90 % de ácido fórmico (250 ml) a 40° C por ~ 12 horas (monitorado pela LC-MS). Depois os solventes foram evaporados a < 40° C, o resíduo foi re-dissolvido em EtOAc (~ 1 litro) e a solução resultante foi lavada com NaHCO_3 e salmoura. A fase orgânica foi depois secada em Na_2SO_4 . Depois da evaporação dos solventes, os compostos do título 26 e 27 foram obtidos como uma mistura no equilíbrio de 80/20 aproximado (10,57 g). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10,3 (m, 1 H), 9,47 (s, aldeído-H. ~ 0,2 H), 8,4 (m, 1 H), 7,3 (s, 6 H), 7,2 (m, 1 H), 7,0 (m, 1 H), 6,3 (m, 2 H), 5,1 (s, 3 H), 4,9 (m, 1 H), 4,5 (m, 3 H), 3,9 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H). LC-MS, para 26 ($M + H^+$), calculado 503, observado 503; para 27 ($M + \text{H}_2\text{O} + H^+$), calculado 489, observado 489.

Exemplo CC

[00164] (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]-imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida.



Exemplo CCa:

[00165] 4aS,13aR)-8-Bromo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexaidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9,11-diona (DD). Um reator foi carregado com [(2R)-2-pirrolidinilmetil]-amina (0,75 kg) e 4,6 litros de DMF foi adicionado seguido por 0,45 kg de ácido acético glacial. A acetonitrila (41,4 litros) foi depois adicionada e a mistura foi agitada por 15 minutos. À mistura de reação foi adicionado 5-bromo-1-(2,2-diidroxietil)-4-oxo-3-[(fenilmetil)óxi]-1,4-di-hidro-2-piridinocarboxilato de metila (2,30 kg). Depois de agitar por 20 minutos em temperatura ambiente, a mistura foi aquecida de 75 a 85° C até que o material de partida de brometo fosse consumido pela análise de HPLC (cerca de 6 horas). Na conclusão, a mistura foi esfriada até que o refluxo diminuísse e depois carregada com 6,9 litros de metanol e a mistura foi aquecida a refluxo por cerca de 45 minutos depois esfriada até 15° C e filtrada e secada para fornecer (4aS,13aR)-8-bromo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,13,13a-hexaidro-1H-pirido[1,2-

a]pirrolo[1',2':3,4] -imidazo[1,2-d]pirazino-9,11-diona (1,93 kg, 78 %) como um sólido branco.). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 5,15 (d, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,03 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,06 - 2,84 (m, 3 H), 1,92 - 1,60 (m, 4 H).

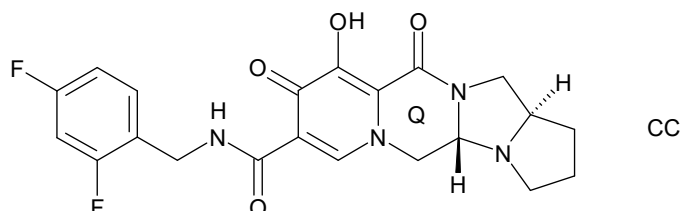
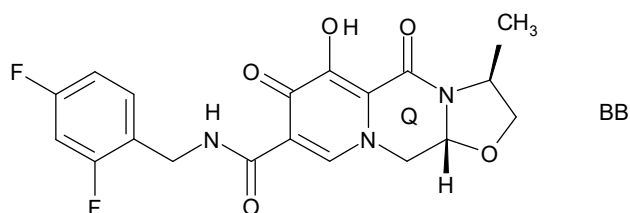
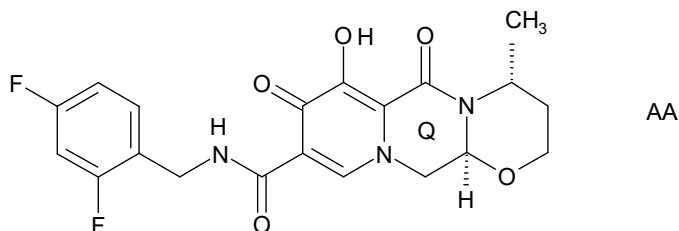
Exemplo CCb:

[00166] (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octaidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo-[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida. Um vaso de reação foi carregado com (4aS,13aR)-8-bromo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,13,13a -hexaidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-9,11-diona (1,4 kg), 2,4-difluorobenzilamina (705 g), base de Hunigs (1,4 litro), dppf (60 g) e DMSO (12 litros). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio de alta pureza 4 vezes. A esta mistura foi adicionado trifluoroacetato de paládio (II) (18 g) em DMSO (2 litros). A mistura foi mais uma vez desgaseificada 3 vezes com nitrogênio de alta pureza e depois purgada com CO 3 vezes e deixada sob uma atmosfera de 45 psi (310 kPa) de CO. A mistura foi aquecida a 80° C sob 45 psi (310 kPa) de CO até que a reação mostrou-se completa pela HPLC (24 horas). A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e lentamente transferida a uma pasta fluida gelada de cloreto de amônia. A mistura foi filtrada e lavada com água e isopropanol. O resíduo foi recristalizado a partir de isopropanol para fornecer (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13^a-octaidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (952 g, 56 %). A recristalização do líquido precursor a partir do isopropanol produziu um segundo safra de cristais do produto desejado na quantidade de 327 g (19 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,44 (m, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,56 - 7,07 (m, 8 H), 5,18 (d, 1 H), 5,03 (d, 1 H), 4,62 - 4,54 (m, 4 H), 4,06 - 3,60 (m, 3 H), 3,20 - 2,80 (m, 3 H), 1,93 - 1,60 (m, 4 H).

[00167] Exemplo CCc: (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida. Um vaso de reação de pressão foi carregado com (4aS,13aR)-N-[(2,4-Difluorofenil)metil]-9,11-dioxo-10-[(fenilmetil)óxi]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahidro-1H-pirido-[1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (950 g), 192 g de Paládio em carbono (50 % umidade), etanol (9,5 litros) e hidróxido de amônio concentrado (124 ml). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio 3 vezes e depois colocado sob 50 psi (345 kPa) de hidrogênio até que a reação fosse completa. A mistura foi desgaseificada mais uma vez com nitrogênio e depois filtrada através de celite. A torta foi extraída com diclorometano sob refluxo e depois filtrada mais uma vez. Os filtrados combinados foram concentrados a um pequeno volume (4 litros), submetidos à azeotropia com etanol (28,5 litros) a um volume final de 9 litros. A pasta fluida foi filtrada e lavada com etanol e secada para produzir (4aS,13aR)-N-[(2,4-difluorofenil)- metil]-10-hidróxi-9,11-dioxo-2,3,4a,5,9,11,13,13a-octahydro-1H-pirido- [1,2-a]pirrolo[1',2':3,4]imidazo[1,2-d]pirazino-8-carboxamida (616 g, 78,4 %) como um sólido branco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,37 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,41 - 7,05 (m, 3 H), 4,72 - 4,53 (m, 4 H), 4,05(m, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,16 (m, 1 H), 2,88 (m, 2 H), 1,92 - 1,60 (m, 4 H).

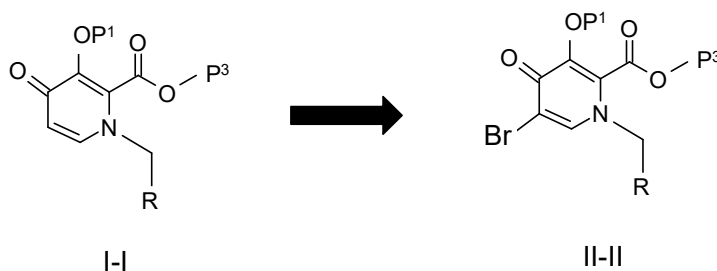
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de piridona das fórmulas (AA), (BB) ou (CC):



caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

P-1) bromar um composto da seguinte fórmula (I-I) para produzir um composto de bromo da seguinte fórmula (II-II):



em que

R é -CHO, -CH(OH)₂, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OH)-CH₂OH ou -CH(OR⁵)(OR⁶);

P¹ é H ou um grupo de proteção hidroxila;

P³ é H ou um grupo de proteção carbóxi;

R⁴ é alquila C₁-C₆;

R⁵ e R⁶ são independentemente alquila C₁-C₆ ou R⁵ e R⁶ podem

ser alquila e ligados para formar um anel de 5, 6, ou 7 membros,

e

P-2) condensar o composto de fórmula II-II e criar a cadeia lateral de 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH-C(O)- por reação do produto com os reagentes 2,4-di-fluorofenil-CH₂-NH₂ e monóxido de carbono, em que P¹ é um grupo de proteção de hidroxila e, em seguida, remover o grupo de proteção de hidroxila para formar um composto de fórmula AA, BB ou CC.

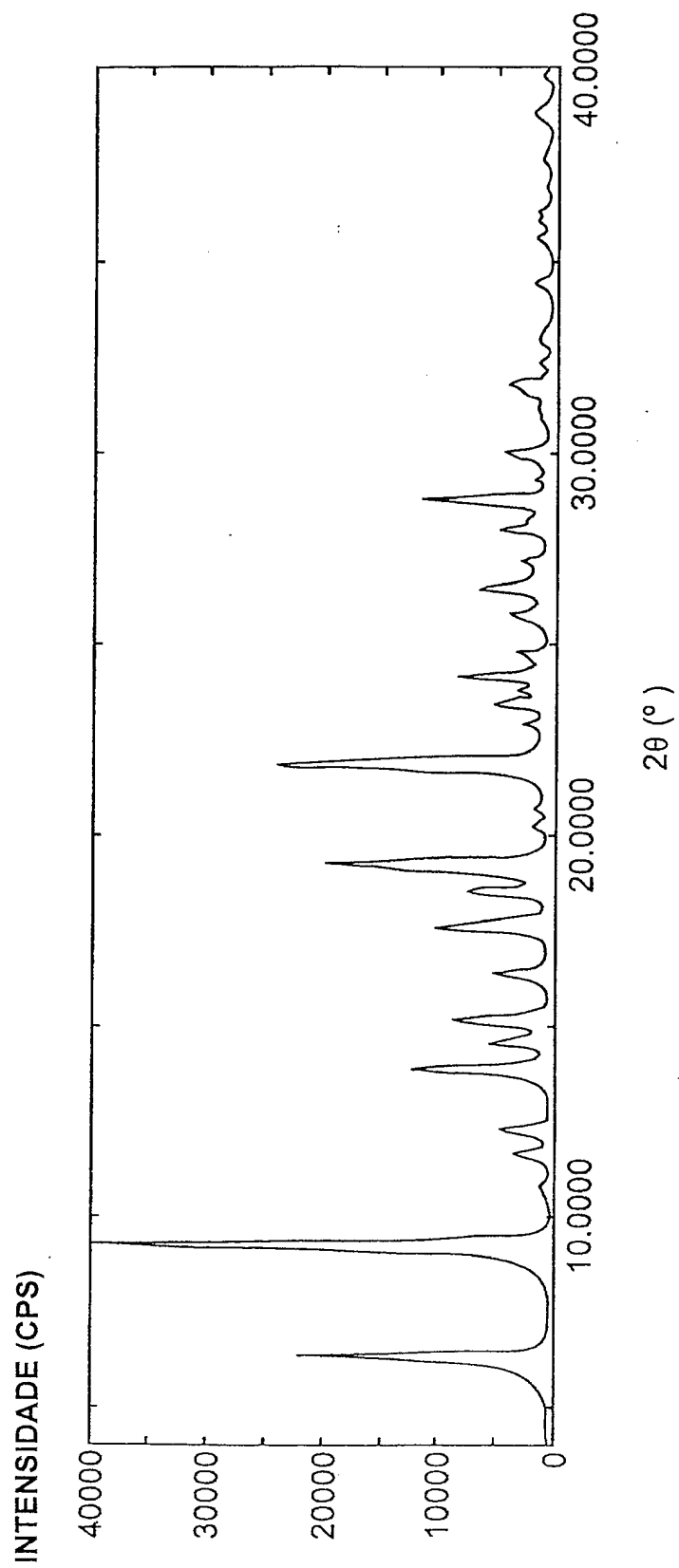
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto piridona é da fórmula AA.

3. O processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto piridona é da fórmula BB.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o dito composto piridona é da fórmula CC.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que P¹ é benzila; P³ é metila; e R é -CHO, -CH(OH)(OR⁴), -CH(OR⁵)(OR⁵) em que R⁴ e R⁵ são alquila C₁-C₆.

PADRÃO DE DIFRAÇÃO DE RAIO X NO PÓ DE CRISTAL DO COMPOSTO 13.

**FIG. 1**

ESPECTROS DE ABSORÇÃO DE INFRAVERMELHO DE CRISTAL DO COMPOSTO 13 .

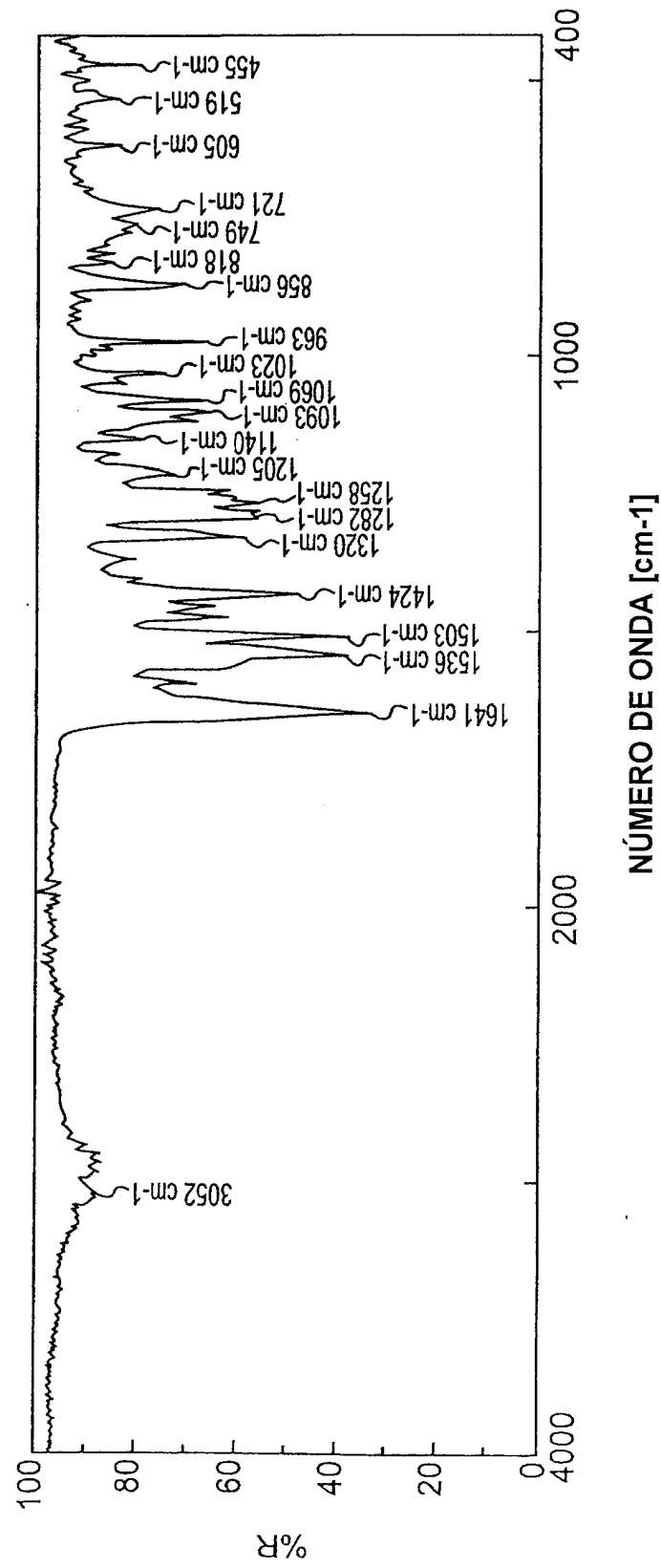


FIG. 2

ESPECTROS DE ^{13}C -RMN DE ESTADO SÓLIDO DE CRISTAL DO COMPOSTO 13.

SISTEMA DE RMN 600 MHz
TEMP-10

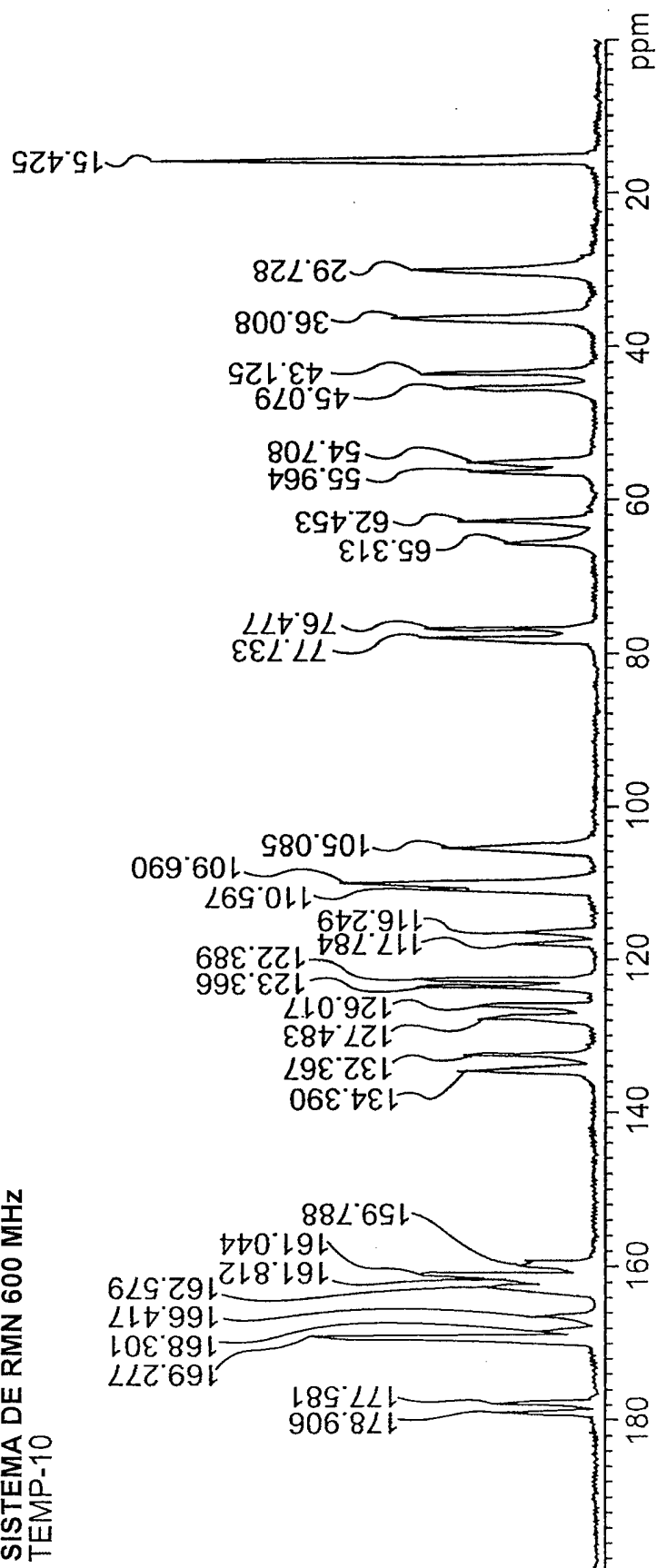


FIG. 3

PADRÃO DE DIFRAÇÃO DE RAIO X NO PÓ DE CRISTAL DO COMPOSTO 13b (FORMA MONOIDRATADA DO COMPOSTO 13).

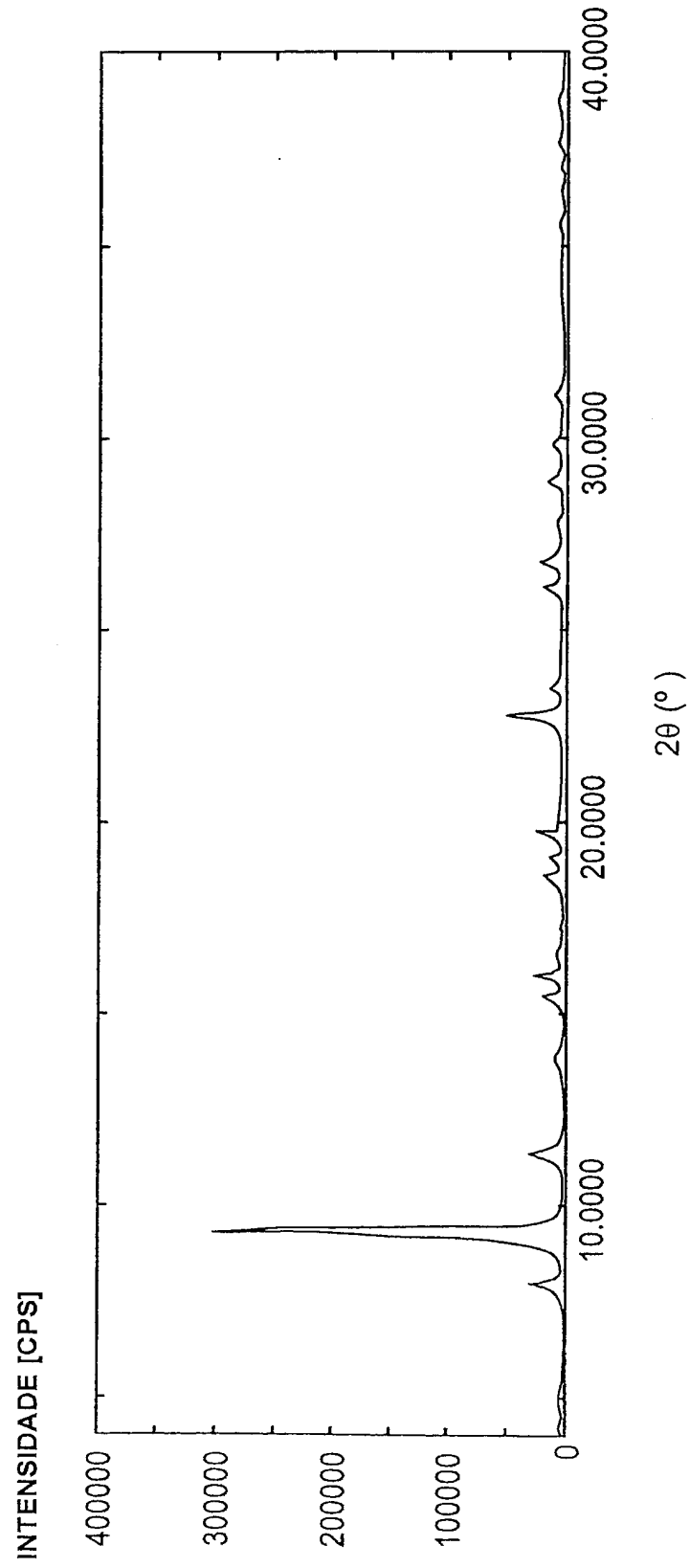


FIG. 4

ESPECTROS DE ABSORÇÃO DE INFRAVERMELHO DE CRISTAL DO COMPOSTO 13b (FORMA MONOIDRATADA DO COMPOSTO 13).

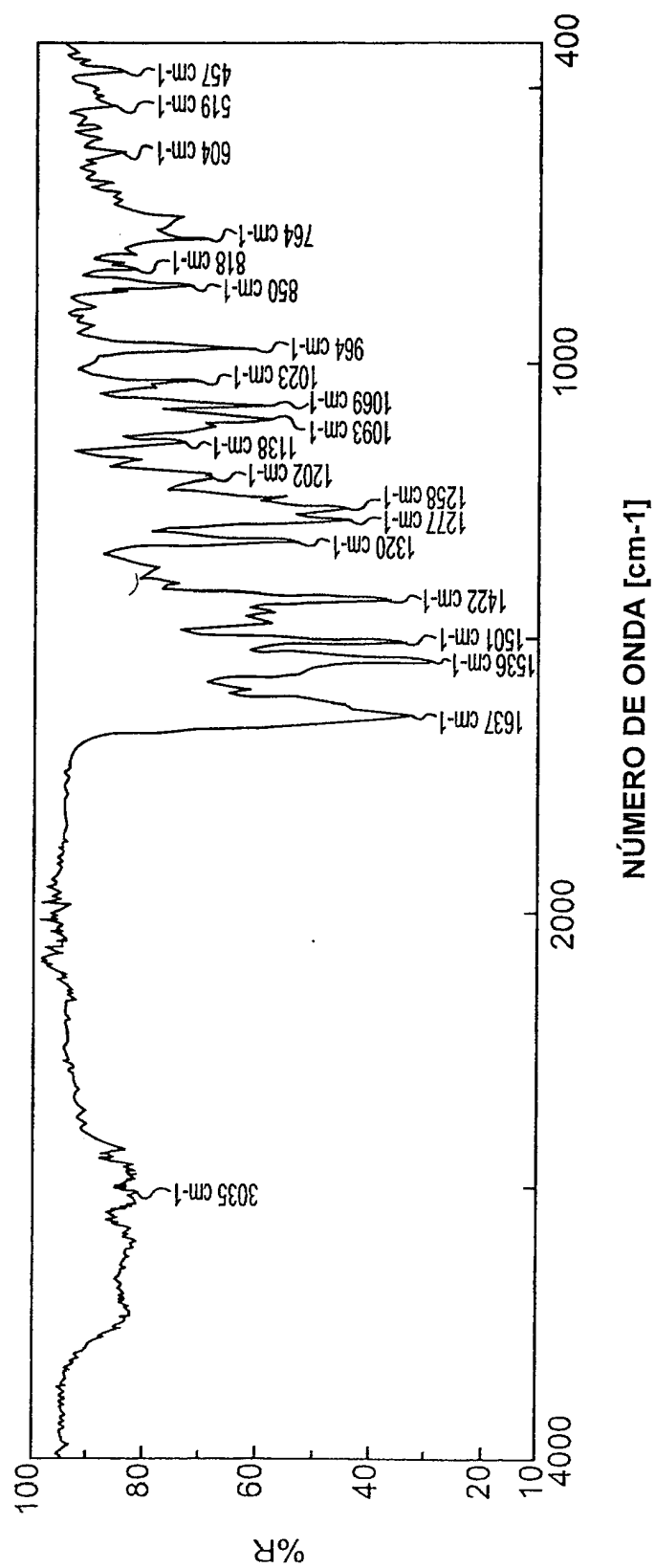
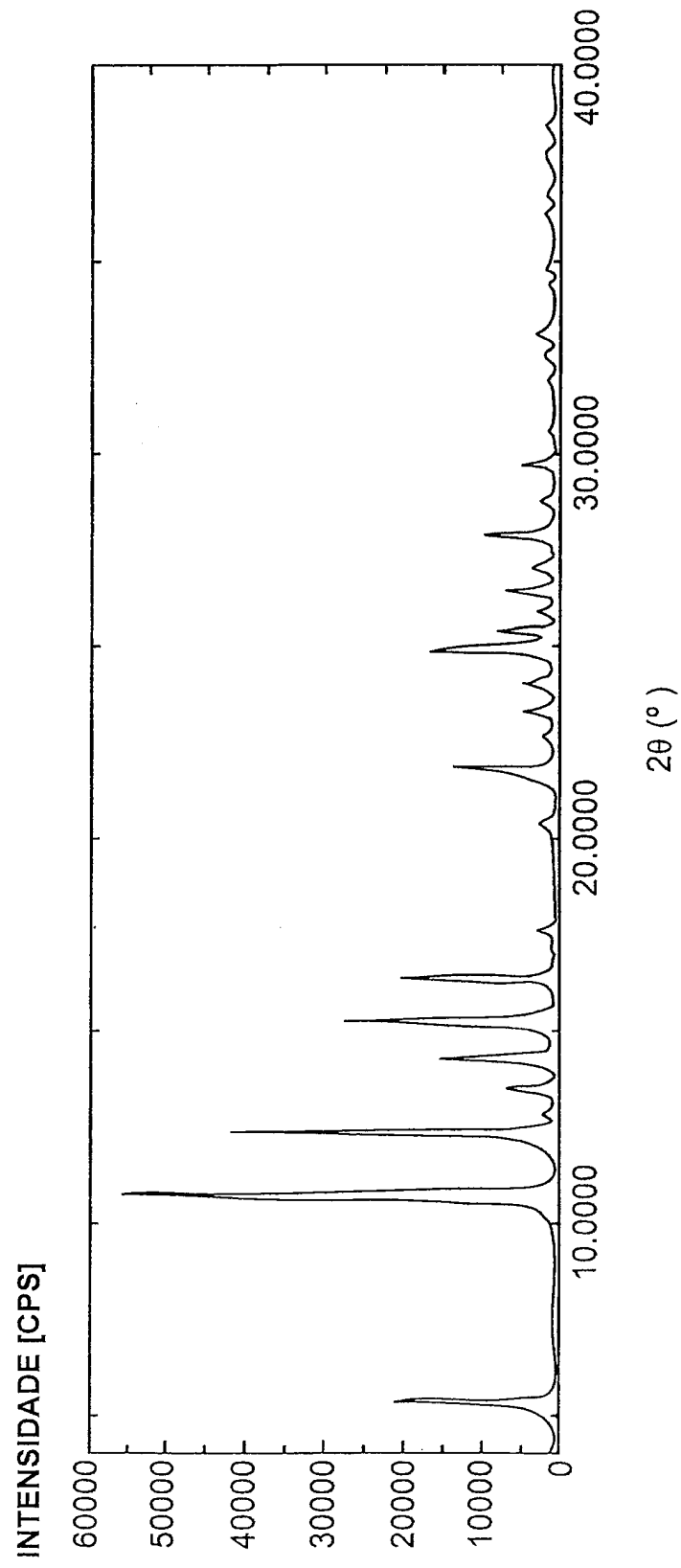


FIG. 5

PADRÃO DE DIFRAÇÃO DE RAIOS X NO PÓ DE CRISTAL DO COMPOSTO 12.

**FIG. 6**

ESPECTROS DE ABSORÇÃO DE INFRAVERMELHO DE CRISTAL DO COMPOSTO 12.

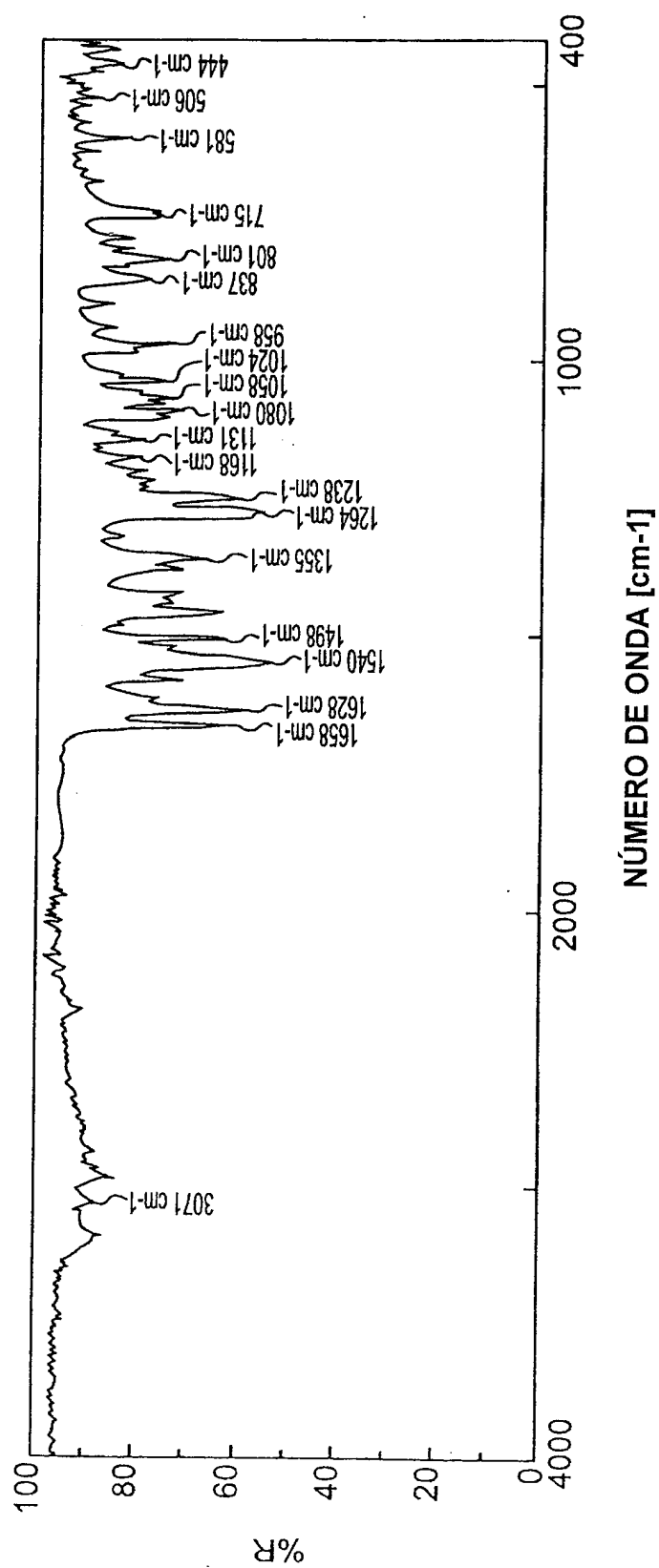


FIG. 7