



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

(11) BR 112014000279-7 B1



(22) Data do Depósito: 25/06/2012

(45) Data de Concessão: 24/11/2020

(54) Título: COMPOSTO DE FENILA SUBSTITUÍDO DE FÓRMULA (VI), SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, SEU USO NA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I)

(51) Int.Cl.: C07D 403/12.

(30) Prioridade Unionista: 08/07/2011 EP 11 305892.9.

(73) Titular(es): SANOFI.

(72) Inventor(es): DR. SIMON GESSLER; DR. THEO WOLLMANN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012062202 de 25/06/2012

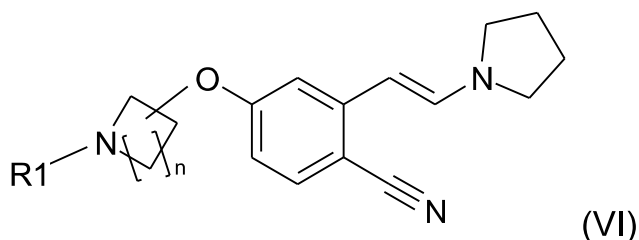
(87) Publicação PCT: WO 2013/007502 de 17/01/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/01/2014

(57) Resumo: COMPOSTO DE FENILA SUBSTITUÍDO DE FÓRMULA (VI), SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, SEU USO NA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I). A presente invenção refere-se a novos compostos de fenila substituídos de fórmula VI (VI) e a um processo para produzi-los. Os compostos podem ser usados como intermediários para a produção de derivados de 1-(2H)-isoquinolinona substituída na posição 6.

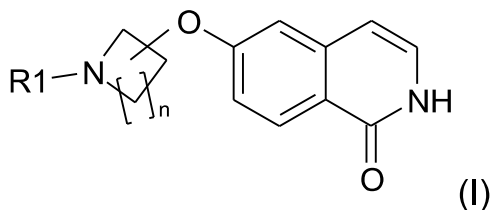
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO DE FENILA SUBSTITUÍDO DE FÓRMULA (VI), SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, SEU USO NA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) E PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I)"**.

[001] A presente invenção refere-se a um composto de fórmula



no qual

n é 1, 2, 3 ou 4 ou um grupo protetor. A presente invenção refere-se ainda a um novo processo de preparação de tal composto. Refere-se também ao uso de tal composto como intermediário na preparação de um derivado da 1-(2H)-isoquinolinona.



[002] Os compostos de fórmula (I) são inibidores da enzima Rho-Quinase ou podem ser usados como intermediários na preparação de inibidores adicionais da enzima Rho-Quinase, que são benéficos para o tratamento, dentre outros, da hipertensão. Tais derivados estão descritos, por exemplo, em WO 2007/012421, WO 2007/065916 e WO 2008/077550.

[003] Uma rota de síntese adicional para a preparação de um composto de fórmula (I) é descrita em WO 2009/080335. A rota descrita faz uso de derivados de terc-Butilóxi-bis-(dialquilamino)metano como reagente na preparação de um intermediário diferente, especialmente através do uso de terc-Butilóxi-bis-(dimetilamino)metano. Entre-

tanto, esses reagentes são caros especialmente se forem usados em grande escala e no caso do terc-Butilóxi-bis-(dimetilamino)metano o reagente não está bem caracterizado.

[004] Dessa maneira, o objeto da presente invenção é o de fornecer uma rota alternativa para a preparação do composto (I) que seja mais fácil e mais barata de realizar especialmente em grande escala e que produza preferencialmente o produto com um alto rendimento. O problema foi resolvido pela presente invenção e uma nova rota de síntese é fornecida, que permite a preparação de um composto de fórmula (I) em poucas etapas de reação sob as condições de reação descritas com alto rendimento e com materiais de partida e reagentes prontamente disponíveis. Esses derivados podem ser usados por si próprios como inibidores da Rho-Quinase ou podem ser usados como um intermediário na síntese de outros inibidores através da modificação do grupo amino desses compostos pela adição de substituintes adicionais no átomo de N ou pela modificação de qualquer outra posição no sistema de isoquinolinona.

Definições

[005] O termo alquila e os substituintes de alquilenos correspondentes conforme usados são entendidos como um resíduo de hidrocarboneto que pode ser linear, isto é, de cadeia reta ou ramificada e tem 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, respectivamente, conforme indicado em, por exemplo, (C₁-C₆)alquila ou (C₁-C₄)alquila ou (C₁-C₂)alquila. Isto se aplica também se um grupo alquila ocorrer como um substituinte em outro grupo, por exemplo, num grupo alcóxi (O-alquila) ou num grupo alcoxicarbonila ou num grupo arilalquila. Exemplos de grupos alquila são metila, etila, propila, butila, pentila (amila) ou hexila, os isômeros n de todos esses grupos, ou os isômeros ramificados isopropila, isobutyla, 1-metilbutyla, isopentila, neopentila, 2,2-dimetilbutyla, 2-metilpentila, 3-metilpentila, isoexila, sec-butyla, terc-butyla (1,1-dimetiletil) or terc-pentilal (1,1-dimetilpropila, terc-amila). Os grupos alquilenos correspondentes

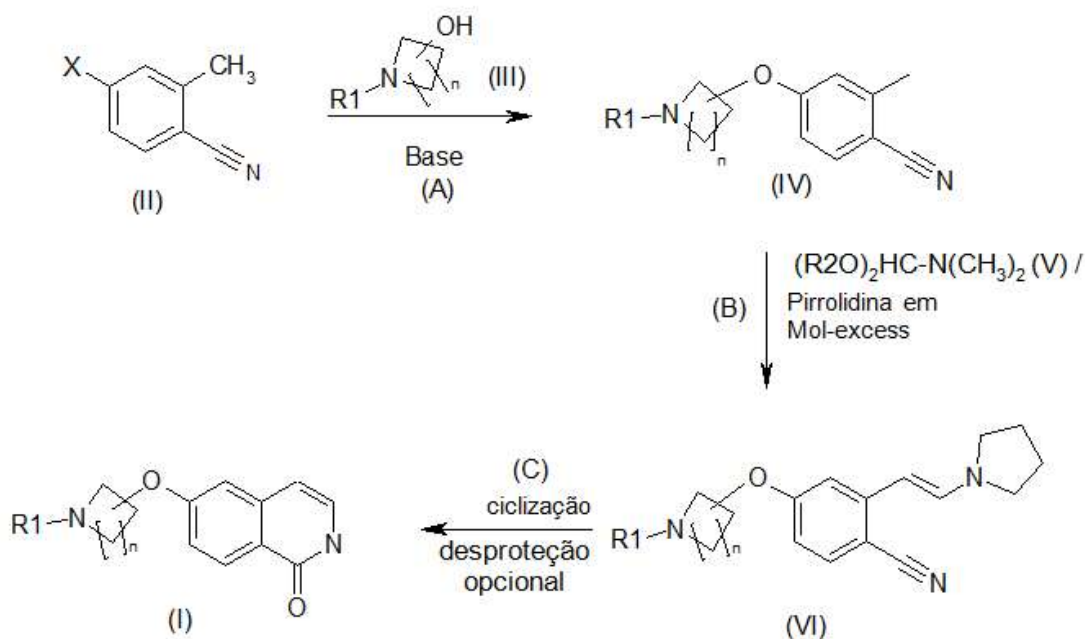
são metileno, etileno, propileno e similares.

[006] Halogênio significa fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) ou iodo (I).

[007] Arila significa fenila ou naftila, preferencialmente fenila, não substituída ou substituída por um, dois ou três, preferencialmente um, substituintes independentemente selecionados de (C₁-C₄)alquila, O(C₁-C₄)alquila ou halogênio. Num grupo alquilenoarila, tais como -(C₁-C₄)alquilenoarila ou metilenoarila, o alquilenos pode ser substituído uma, duas ou três vezes por uma arila em átomos de carbono iguais ou diferentes. Alquilenosarila inclui, por exemplo, fenilmetileno (também designado benzila), trifenil)metileno (também designado tritila), (difenil)metileno (também designado benzidril) ou (4-metoxifenil)-difenilmetileno.

Descrição Detalhada

[008] As etapas de processo globais para produzir os novos compostos e usá-los como intermediários na preparação de um composto de fórmula (I) estão mostradas no esquema 1. Neste contexto, o composto de fórmula (VI) e a etapa de reação (B) e a etapa de reação (C) no esquema a seguir são modalidades da presente invenção.

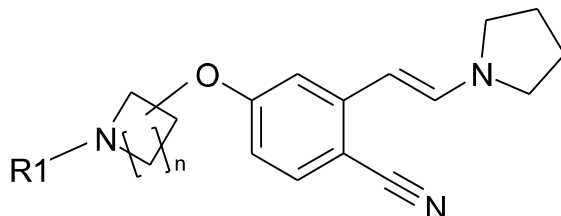


Esquema 1

[009] As etapas do processo estão descritas abaixo em maiores detalhes.

[0010] Preparação do composto (VI)

[0011] Em uma modalidade a presente invenção refere-se a um processo de preparação de um composto de fórmula (VI)



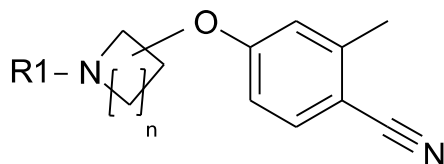
no qual

n é 1, 2, 3 ou 4 e

R1 é um H ou um grupo protetor;

compreendendo

(B) a reação de um composto de fórmula (IV)



no qual

R1 é um grupo protetor e

n é 1, 2, 3, ou 4;

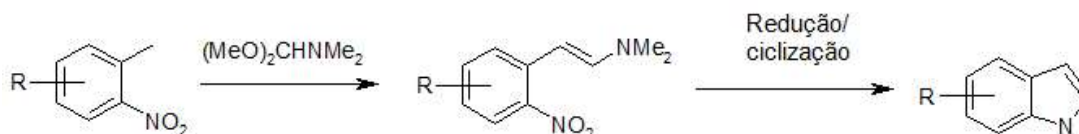
com um reagente de fórmula $(R_2O)_2HC-N(CH_3)_2$ (V) no qual R2 é (C_1-C_6) alquila, e pirrolidina,

no qual o reagente (V) é usado num excesso molar de 1,5 ou mais equivalentes e a pirrolidina é usada num excesso molar de 4,0 ou mais equivalentes em relação a um composto de fórmula (IV); e

removendo-se opcionalmente o grupo protetor num composto de fórmula (VI) para fornecer um composto de fórmula (VI) no qual R1 é H.

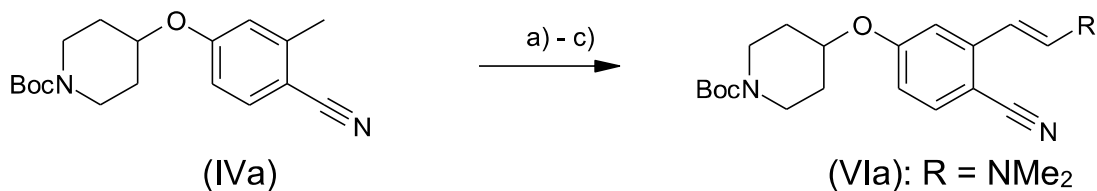
[0012] Em uma modalidade do processo R1 é H. Em outra modalidade R1 é um grupo protetor.

[0013] A formilação de 2-metil-nitrobenzeno e seus derivados com acetais de dimetil formamida é o ponto de partida conhecido para a assim chamada síntese de indol de Leimgruber-Batcho (Leimgruber, W.; Batcho, A. D. Patente US No. 3732245), onde um grupo nitro fortemente removedor de elétrons serve para acidificar o grupo metila na posição orto. A formilação branda com dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (DMFDMA, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH-N}(\text{CH}_3)_2$) converte o grupo metila a um beta-dimetilamino-estireno, que colapsa a indol na redução do grupo amino a amina (Esquema 2).



Esquema 2

[0014] Em WO 2009/080335 (Esquema 2) foi tentado reagir um composto fenila tendo um grupo CN em vez de um grupo nitro. Na página 13 é mencionado que o uso de dialcoxiacetals de dimetilformamida de acordo com a Patente US No. 3732245 falhou. Os correspondentes resultados negativos obtidos reagindo-se um composto de fórmula (IVa) de acordo com o Esquema 3, no qual R1 é terc-butilóxicarbonila e n é 3, com diferentes dialcoxiacetals de DMF estão mostrados na Tabela 1 abaixo.



Esquema 3

Tabela 1

EEEntrada	Condições	Produto
aa)	Di-isopropilacetla de DMF, DMF, 130°C, Piridina, Trietilamina	Material de partida (IVa)
bb)	Dimetilacetal de DMF, DMF, 130°C,	Material de par-

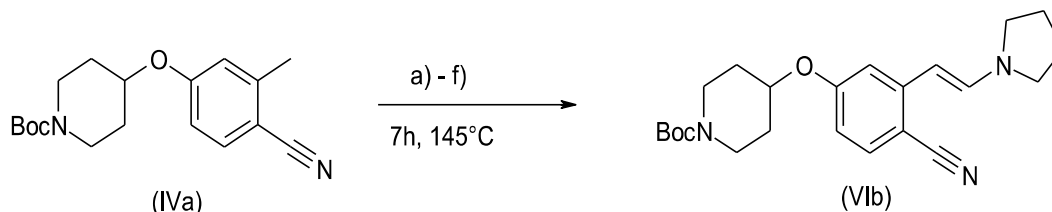
EEntrada	Condições	Produto
	DABCO, DBU, NaH	tida (IVa)
cc)	Dimetilacetal de DMF , 130°C	Material de par-tida (IVa)

[0015] Esta reação foi relatada ocorrer também por outros se a pirrolidina ou a piperidina for adicionada a mistura reacional. Entretanto, nenhum substituinte além do grupo nitro orto para o grupo metila foi ainda relatado ser útil e possível nesta reação. O grupo nitro é constantemente usado desde que é conhecida sua alta ativação do grupo metila. Na literatura a reação foi descrita através do uso usualmente de cerca de quantidades estequiométricas (1-1,5 equivalentes) de DMFDMA e de pirrolidina tais como, por exemplo, descritos por a) Repke em J. Heterocyclic Chem. (1992, 19, 845-848), onde a razão de composto nitro (40) / DMFDMA / pirrolidina é de 20,6 / 22,7 / 24,0 mmol; b) Boini em Organic Process Research & Development (2006, 10, 1205-1211) onde a razão de 2-nitrotolueno / DMFDMA / pirrolidina é 2,19 / 2,63 / 2,63 mol; c) Leonardi em Eur. J. Med. Chem. (1994, 29, 551-559) no qual a razão de composto 17 / DMFDMA / pirrolidina é de 0,077 / 0,115 / 0,115 mmol com até 32 equivalentes como usado, por exemplo, por Ohkubo in Tetrahedron (1996, 52, 24, 8099-8112) no qual a razão de composto 12a / DMFDMA / pirrolidina é de 3,09 / 9,27 / 9,27 mol (773ml).

[0016] Além disso, conforme mencionado acima, não existe nada na técnica anterior que levaria uma pessoa versada na técnica a aumentar a quantidade do reagente de acetal (V) e/ou o uso de uma certa quantidade de pirrolidina com a finalidade de obter uma conversão do muito menos reativo substrato de fenila substituída por CN.

[0017] De fato, se a piridina fosse adicionada nas quantidades usualmente descritas na literatura tal como de 0,1-3,0 equivalentes moles em relação a um composto (IVa), a reação para obter o com-

posto (VIb) não funcionou ou forneceu (VIb) com baixo rendimento (Esquema 4; Tabela 2 – entradas a), b) e c)).



Esquema 4

Tabela 2

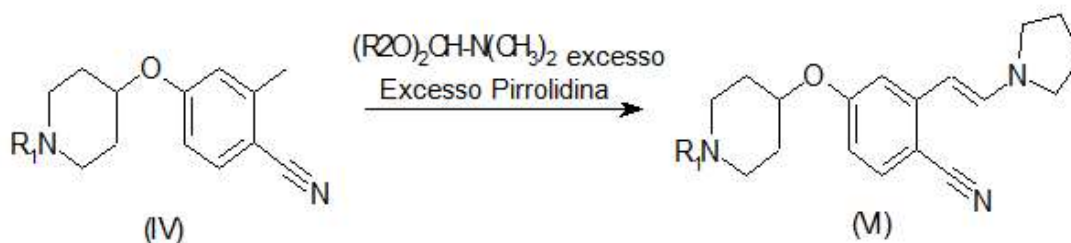
Entrada	Condições	Conversão a (VIb)
aa)	DMFDMA (1 equiv.) / Pirrolidina (1 equiv.)	9 %
bb)	DMFDMA (2,2 equiv.) / Pirrolidina (1 equiv.)	7 %
cc)	DMFDMA (6 equiv.) / Pirrolidina (0,1 equiv.)	0 %

[0018] Desta maneira, existe uma expectativa de que a reação não funcionará com o reagente (V) em tal substrato. Entretanto, em contraste com esta expectativa foi descoberto que a reação é realmente possível de realizar sob as condições especificadas neste relatório e obter um produto com um alto rendimento e alta pureza (ver Esquema 4; Tabela 3 – entradas d), e) e f)).

Tabela 3

Entrada	Condições	Conversão a (VIb)
dd)	DMFDMA (2 equiv.) / Pirrolidina (6 equiv.)	90 %
ee)	DMFDMA (6 equiv.) / Pirrolidina (6 equiv.)	100 %
ff)	DMFDMA (3 equiv.) / Pirrolidina (6 equiv.)	100 %

[0019] A reação global nesta etapa está mostrada no Esquema 5, no qual é mostrado um composto de fórmula (IV) com n sendo 3 a título de exemplo.



Esquema 5

[0020] Em uma modalidade R2 é (C₁-C₄)alquila. Em outra modalidade R2 é metila e o reagente (R₂O)₂CH-N(CH₃)₂ é dimetilacetal de N,N Dimetilformamida (DMFDMA)

[0021] Numa modalidade adicional do reagente (V) R2 é n-butila e o reagente é dibutilacetal de N,N-dimetilformamida. Outros acetais de formamida adequados são Dietilacetal de N,N-dimetilformamida, di-propilacetal de de N,N-dimetilformamida ou di-isopropilacetal de de N,N-dimetilformamida.

[0022] As quantidades relativas de reagente (V) e de pirrolidina em relação ao composto (IV) fazem parte da presente invenção. Embora haja um mínimo de reagentes não existe em princípio nenhum máximo no excesso de reagente (V) ou de pirrolidina para realizar a reação. Entretanto, por razões práticas a quantidade de reagente (V) e de pirrolidina usada não é maior do que a necessário para realizar a reação.

[0023] Portanto, em uma modalidade da invenção a quantidade de reagente (V), tal como DMFDMA, relativa ao composto (IV) situa-se na faixa de 2,0 a 7,0 equivalentes moles. Numa outra modalidade a faixa de é de 2,0 – 4,0 equivalentes moles. Numa modalidade adicional é de 2,0 – 3,0 - equivalentes moles. Ainda numa outra modalidade a quantidade de DMFDMA é de 2,2 equivalentes moles.

[0024] Em uma modalidade a razão de pirrolidina situa-se na faixa de 4,0 a 9,0 equivalentes moles (IV). Ainda numa modalidade a pirrolidina é usada na faixa de 4,0 a 7,0 equivalentes moles. Ainda numa outra modalidade a pirrolidina é usada numa faixa de 5,0 a 7,0 equivalentes

tes moles relativo ao composto. Em uma modalidade adicional a pirrolidina é usada em aproximadamente 6,6 equivalentes moles. Com o uso desta mistura de reagentes é obtida uma conversão substancialmente completa do composto de fórmula (IV) a (VI) é obtida.

[0025] Nenhum outro composto além da pirrolidina mostrou ser útil nesta reação. Compostos similares como piperidina, morfolina, dimetilamina ou uma amina terciária, tal como trimetilamina, descrita na técnica, (ver artigo Heterocycles, 22, 1 (1984), pg. 195-221, especialmente nas páginas 198-200, e as referencias lá citadas) não tiveram efeito para aquele propósito.

[0026] Numa modalidade adicional da etapa B) de acordo com a presente invenção DMF (dimetilformamida) pode ser opcionalmente adicionada a mistura reacional. Foi descoberto que a adição de uma certa quantidade de DMF a mistura reacional catalisa ainda mais a reação e melhora adicionalmente o rendimento do composto (VI). Não existe limite para a quantidade de DMF adicionada. Entretanto, por razões práticas a quantidade na qual a DMF pode ser adicionada é limitada e não é mais do que a necessário. Em uma modalidade, a quantidade pode variar de cerca de 0,1 – 4,0 equivalentes moles, preferencialmente de cerca de 2,0 – 3,0 equivalentes moles, relativa ao composto (IV). Um aumento adicional de DMF não aumenta o rendimento global. Uma vantagem adicional do uso de DMF é que a quantidade de pirrolidina pode ser reduzida e situa-se na faixa de 4,0 a 6,0 equivalentes moles. Com o uso de DMF o tempo de reação e/ou a temperatura para a reação pode ser assim reduzida resultando num rendimento mais alto e um produto mais limpo. Sem a DMF, o rendimento de um composto de fórmula (VI) é de cerca de 70-85% (Exemplo 2a) enquanto que com a DMF o rendimento é acima de 90% após elaboração (Exemplos 2b, 2c).

[0027] Uma melhoria significativa no rendimento foi obtida na pre-

sente invenção para o intermediário (VI) comparado com o rendimento global dos intermediários obtidos nas reações descritas na técnica. A presente invenção proporciona também uma síntese mais econômica para o novo intermediário (VI) através do uso de reagentes prontamente disponíveis.

[0028] Um composto de fórmula (IV) pode ser adicionado diretamente sem diluição prévia num solvente para a mistura do reagente (V) e a pirrolidina e opcionalmente DMF. Alternativamente, um composto de fórmula (IV) pode ser dissolvido num solvente adequado tal como DMF numa quantidade apropriada conforme especificado acima e o reagente (V) e a pirrolidina são adicionados subsequentemente. Numa outra alternativa, um éter de ponto de ebulição inferior, tal como MTBE (metil-terc-butiléter), pode ser usado como solvente. Vantajosamente, este solvente é continuamente removido por destilação numa longa extensão antes do reagente (V) e a pirrolidina e opcionalmente a DMF serem adicionadas. A mistura é aquecida por meio do que o éter restante, mas também os produtos originários da reação do composto (V), tais com metanol ou butanol e dimetilamina são removidos.

[0029] A temperatura usada para realizar a reação situa-se numa faixa de 80°-200°C, preferencialmente 90°-180°C, mais preferencialmente 120°-170°C. Com a adição de DMF a temperatura pode ser mais baixa com uma faixa de temperatura adequada sendo de cerca de 100°-120°C. O tempo usado para a reação é o suficiente para obter conversão do composto (IV) ao composto (VI) e é, por exemplo, de 2 a 27 horas. Com a adição de DMF o tempo de reação pode ser mais curto e uma faixa adequada é de 2 a 10 horas.

[0030] O produto obtido pode ser separado e adicionalmente purificado através de técnicas padrões de síntese. Por exemplo, a separação pode ser feita por evaporação da mistura reacional seguido de regular elaboração aquosa e uma subsequente cristalização do produto.

Alternativamente, o produto contido na mistura reacional pode ser também precipitado diretamente da mistura reacional pela adição de um anti-solvente adequado tais como água e/ou álcoois.

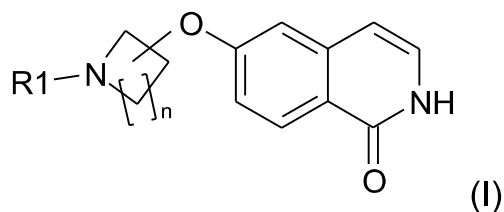
[0031] Os acetais de DMF de fórmula geral $(R_2O)_2CH-N(CH_3)_2$ (V), incluindo DMFDMA, podem ser preparados conforme descrito por Brederck em *Chemische Berichte* 1968, 101, 41-50 ou podem ser obtidos comercialmente de vários fornecedores.

[0032] Embora a estereoquímica da enamina em (VI) seja removida como o isômero E, ela pode existir como ambos os isômeros E e Z, que são sinteticamente equivalentes.

[0033] Um grupo protetor R1 pode ser escolhido de um grupo delimitado sob "Grupo Protetor" abaixo.

Preparação do composto (I)

[0034] Numa modalidade adicional a presente invenção refere-se a um processo de preparação de um composto de fórmula (I)



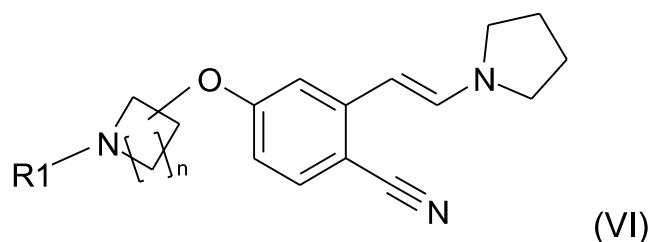
ou um sal do mesmo, em que

n é 1, 2, 3 ou 4; e

R1 é H ou um grupo protetor,

compreendendo as etapas de

(B) preparação de um composto de fórmula (VI) conforme mostrado no Esquema 1



em que

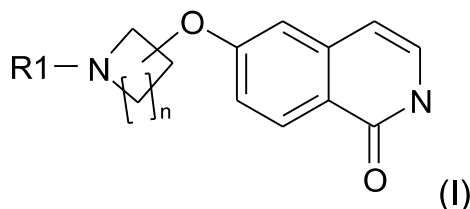
n é 1, 2, 3 ou 4; e

R1 é H ou um grupo protetor,

de acordo com o processo descrito acima

e

(C) ciclização de um composto de fórmula (VI) num solvente adequado e na presença de um ácido hidrohálico e por meio do que o grupo protetor é opcionalmente removido para fornecer um composto de fórmula (I)



no qual R1 é H ou um grupo protetor;

(D) opcionalmente o grupo protetor é removido de um composto de fórmula (I) obtido na etapa (C), em que R1 é um grupo protetor, para fornecer um composto de fórmula (I) no qual R1 é H e

(E) opcionalmente, um composto de fórmula (I) é convertido a um sal do mesmo.

[0035] A transformação das 4-heterocicloalcoxi-2-(2'-pirrolidinilvinil) benzonitrilas de fórmula (VI) a 6-heterocicloalcoxi-1-(2H)-isoquinolinonas de fórmula (I) não encontra-se descrita na literatura. O que foi descrito em WO 2009/080335 é a ciclização do derivado de dimetilamino. Foram encontrados condições e os reagentes de ciclização que forneceram a desejada 6-heterocicloalcoxi-1-(2H)-isoquinolinona (I). Essas condições e reagentes de ciclização usados neste relatório fazem parte da presente invenção. Numa modalidade, a reação de ciclização das 4-heterocicloalcoxi-2-(2'-pirrolidinilvinil) benzonitrilas de fórmula (VI) a um composto de fórmula (I) pode ser realizada reagindo-se um composto de fórmula (VI) na presença de um ácido forte como reagente de ciclização, isto é, para efetuar a reação sob condições ácidas. Sob condições ácidas é entendido efetuar a reação de

ciclização na presença de um ácido hidrohálico tais como HCl, HBr ou HI, num solvente adequado tal como um álcool, especialmente usando um (C₁-C₆)-alcanol como solvente tais como metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol. Ambos os n-álcoois bem como os isômeros podem ser usado. Preferencialmente, a reação é realizada em metanol, etanol, n-propanol e n-butanol e, sendo o n-butanol o mais preferido.

[0036] Como uma fonte de ácido hidrohálico, pode ser usado HCl, HBr ou HI e adicionado ao álcool. Como uma alternativa ao uso de HCl gasoso, podem ser também usados outros reagentes, tais como TMSCL ou AcCl (cloroeto de acetila) que reajam com um álcool para formar um solução alcoólica anidra de HCl. Um conjunto preferido de condições de reação para a ciclização envolve o uso de HCl gasoso num (C₁-C₆)-alcanol, tal como n-butanol, como solvente.

[0037] A reação é realizada numa faixa de temperatura de 40°C a 140°C, a faixa de temperatura mais preferida é de 60°C a 120°C, dependendo do ponto de ebulição do álcool usado.

[0038] A reação é realizada usando 2 a 30 equivalentes moles de ácido hidrohálico, tais como HCl gasoso, mais preferencialmente usando 3 a 15 equivalentes moles. Numa escala técnica, o excesso de ácido hidrohálico tal como HCl pode se facilmente neutralizado num lavador de gases básico.

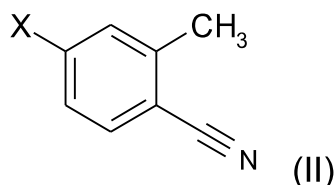
[0039] Na reação de ciclização o grupo protetor pode ser opcionalmente removido simultaneamente para obter um composto de fórmula (I) no qual R₁ é H. Na escolha do grupo protetor em R₁ para obter composto de fórmula (I), no qual R₁ é H ou um grupo protetor ver parágrafos sobre "Grupo de Proteção".

Preparação do composto (IV)

[0040] O composto de fórmula (IV) usado em conexão com o procedimento da presente invenção para produzir um composto de fórmula (IV) pode ser preparado através de uma substituição aromática nu-

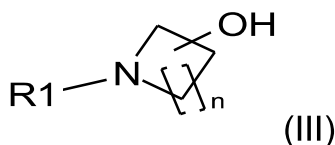
cleofílica. A reação de preparação de um composto de fórmula (IV) está descrita em WO 2009/080335.

[0041] O composto de fórmula (IV) é preparado através da reação de um composto de fórmula (II)



no qual X é halogênio,

Num solvente adequado e na presença de uma base selecionada de alcóxido de metal alcalino, hidreto de metal alcalino ou metal alcalino com um composto de fórmula (III)

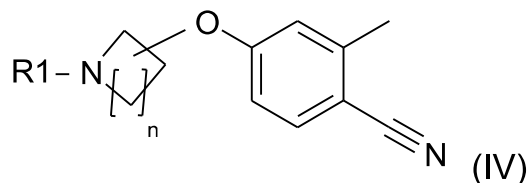


no qual

R1 é H ou um grupo protetor

n é 1, 2, 3 or 4

para fornecer um composto de fórmula (IV)



e, se R1 for H, o grupo amino num composto de fórmula (IV) é protegido para fornecer um composto de fórmula (IV), no qual R1 é um grupo protetor.

[0042] Em uma modalidade o composto (III) é protegido antes de ser reagido com o composto (II). Um álcool de fórmula (III) protegido adequado é 1-Benzil-3-pirrolidinol, éster terc-butílico do ácido 3-Hidróxi-piperidina-1-carboxílico, 1-Benziidril-azetidina-3-ol ou éster terc-butílico do ácido 4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico.

[0043] As condições de acordo com as quais o composto (IV) pode

cionadas acima A), B) e C) e nos intermediários correspondentes pode ser selecionado de grupos, por exemplo, listados, mas não limitados aqueles, mencionados em: T.W. Greene and P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley and Sons, New York, 1999 Capítulo 7, pg. 494. Além disso, referencia é feita a WO2009/080335 onde foram descritos grupos adequados em conexão com a síntese de compostos de fórmulas (IV) e (VI) e (I).

[0048] O grupo protetor em R1 é preferencialmente um que seja estável sob condições de reação básicas na etapa A) e B). Grupos protetores estáveis adequados R1 úteis na etapa A) e também nas etapas B) e C) e nos intermediários (III), (IV) e (VI) podem ser selecionados de carbamatos tais como terc-butoxicarbonila e benziloxicarbonila ou p-metoxibenzilcarbonila, amidas tais como formila ou acetila, N-alquilenarilas tais como benzila, (difeníl)metileno, tritila ou (4-metoxifenil)difenilmetileno ou N-P e grupos protetores de N-sulfonila tais como fofoamidatos de dialquila e p-toluenossulfonila.

[0049] O grupo protetor pode ser introduzido através de métodos conhecidos na técnica por meio dos quais um álcool N-heterocicloalquílico de fórmula (III), é reagido com um reagente fornecedor de grupo protetor correspondente para liberar a amina protegida. Numa outra modalidade, o grupo protetor pode ser introduzido num composto de fórmula (IV), se R1 for H, obtido numa reação delineada acima. Regentes adequados a serem usados para introdução do grupo protetor são conhecidos na técnica e encontram-se comercialmente disponíveis. Por exemplo, o Dicarbonato de di-terc-butila pode ser usado para introdução do grupo terc-butiloxicarbonila.

[0050] Preferencialmente, o mesmo grupo protetor é usado ao longo de toda a síntese. Dessa maneira, é preferencialmente usado um grupo protetor estável sob condições de reação básicas nas etapas A) e B) e C). Os mais adequados são os grupos de proteção bási-

cos estáveis, mas grupos protetores instáveis a ácido, que podem ser simultaneamente clivados na mesma etapa de reação onde ocorre a reação de ciclização e um composto de fórmula (I) é obtido na etapa C) no qual R1 é H.

[0051] Numa modalidade da presente invenção um grupo protetor instável a ácido I é usado como um grupo protetor para R1 num composto de fórmula (III), (IV) e (VI). Em uma modalidade de tal grupo instável a ácido ter-butiloxicarbonila é usada para R1, que é também estável sob reações básicas para produzir o compostos (IV). Com o grupo instável a ácido a reação de ciclização de um composto de fórmula (VI) com um ácido hidrohálico fornece diretamente um composto de fórmula (I) no qual R1 é H. Com o uso de um grupo instável a ácido uma etapa de desproteção separada pode ser omitida.

[0052] Quando for desejado que o grupo protetor seja removido após a etapa de reação (C), a remoção do grupo protetor pode ser feita numa etapa separada (D) com separação prévia do intermediário contendo o grupo protetor ou a mistura reacional obtida após a reação de ciclização pode ser diretamente usada na etapa de desproteção.

[0053] Numa modalidade um composto de fórmula (I) é preparado através do processo da presente invenção no qual R1 é H. Numa outra modalidade um composto de fórmula (I), no qual R1 é H, é diretamente preparado na etapa (C) pela remoção do grupo protetor.

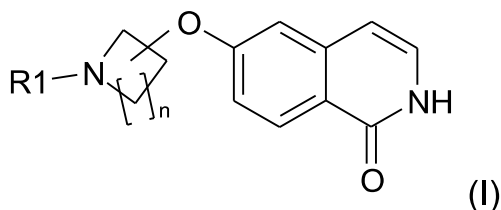
[0054] Um composto de fórmula (I), no qual R1 é H ou um grupo protetor, preferencialmente H, é opcionalmente convertido num sal do mesmo. O composto (I) pode ser diretamente obtido como um sal se o ácido não for removido da etapa de ciclização com a finalidade de obter a base livre. O ácido usado na etapa de ciclização pode ser também removido e trocado por outro ácido através de métodos conhecidos de preparação do sal correspondente de um composto de fórmula (I).

[0055] Sais de um composto de fórmula (I), incluindo sais farmaceu-

ticamente aceitáveis, podem ser preparados a partir de ácido inorgânicos tais como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico e ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzoico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glicólico, láctico, maleico, málico, metanossulfônico, succínico, p-toluenossulfônico, e tartárico através de métodos conhecidos na técnica.

[0056] Numa outra modalidade da presente invenção um composto de fórmula (I), no qual R1 é H, preparado através do processo da presente invenção pode ser usado como um intermediário na síntese de outros derivados do mesmo tendo substituintes R1 outros que não H para produzir inibidores de Rho-quinase. A presente invenção refere-se a um processo de produção de um composto de fórmula (I) no qual R1 é H e, numa segunda etapa, um composto de fórmula (I) é preparado, no qual R1 torna-se R7, reagindo-se um equivalente químico adequado de um grupo R7 é, por exemplo, (C₁-C₆)alquila ou grupo (C₁-C₆)alquila substituído adicional, pode ser reagido via procedimento de aminação redutiva conforme descrito em WO 2007/012421 com um composto de fórmula (I) no qual R1 é H para obter uma 6-heterocicloalcozi-1-(2H)-isoquinolinona substituída por (C₁-C₆)alquila (I').

[0057] Numa outra modalidade a presente invenção refere-se a um processo de preparação de um composto de fórmula (I)



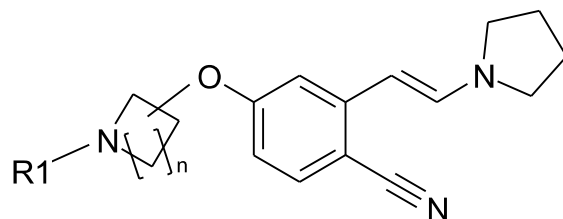
ou um sal do mesmo,

no qual

n é 1, 2, 3 ou 4 e R1 é H ou um grupo protetor,

compreendendo as etapas de

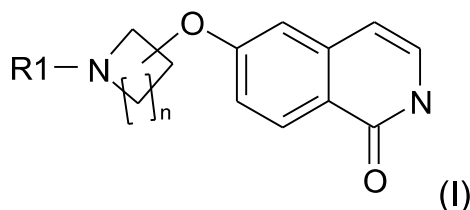
(C) ciclização de um composto de fórmula (VI)



no qual R1 é um grupo protetor e

n é 1, 2, 3 ou 4;

num solvente adequado e na presença de um ácido hidrohálico e removendo desse modo opcionalmente o grupo protetor para fornecer o composto de fórmula (I)



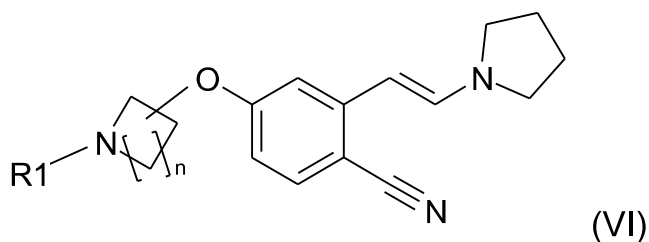
no qual R1 é H ou um grupo protetor;

(D) remoção opcional do grupo protetor de um composto de fórmula (I), se R1 for um grupo protetor, para fornecer um composto de fórmula (I), no qual R1 é H, e

(E) conversão opcional de um composto de fórmula (I) num sal do mesmo.

[0058] Este processo corresponde a etapa de ciclização (C) na síntese de um composto de fórmula (I) descrita acima. Dessa maneira os relatos e modalidades mencionadas acima em conexão com as etapas (C), (D) e (E) aplica-se também a esta modalidade deste processo.

[0059] Numa outra modalidade a presente invenção refere-se a um composto de fórmula (VI)

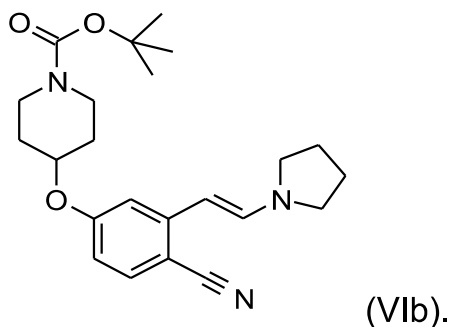


no qual R1 é H ou um grupo protetor e n é 1, 2, 3 ou 4.

[0060] Em uma modalidade R1 é um grupo protetor. Numa outra modalidade R1 é H.

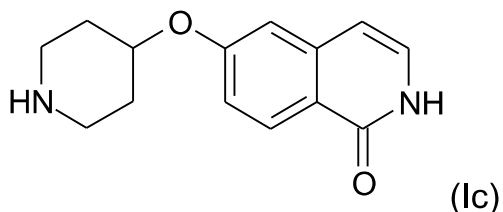
[0061] Em uma modalidade de um composto de fórmula (VI) R1 é um grupo protetor tendo as características mencionadas acima para o grupo protetor, incluindo sendo um grupo protetor instável a ácido, preferencialmente selecionado de um carbamato, tais como o grupo terc-butiloxicarbonila, grupo benziloxicarbonila ou grupo p-metoxibenzilcarbonila.

[0062] Em uma modalidade, o grupo protetor é terc-butiloxicarbonila e assim numa modalidade adicional o composto de fórmula (VI) é o éster terc-butílico do ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (VIb), tendo a fórmula

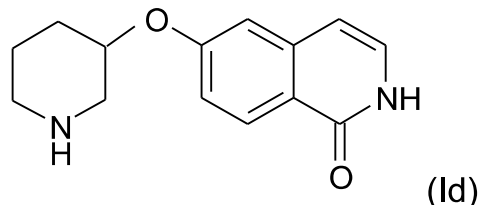


[0063] Numa modalidade adicional da presente invenção, em qualquer dos compostos de fórmulas (I), (III), (IV) ou (VI) n é 2. Numa outra modalidade desses compostos n é 3.

[0064] O oxigênio (O) pode ser ligado ao anel contendo N em qualquer dos compostos de fórmulas (I), (III), (IV) ou (VI) em qualquer posição via um átomo de carbono do anel. Em uma modalidade, n é 3 e O é ligado na posição 4 do anel de piperidina resultante para fornecer um composto de fórmula (Ic)

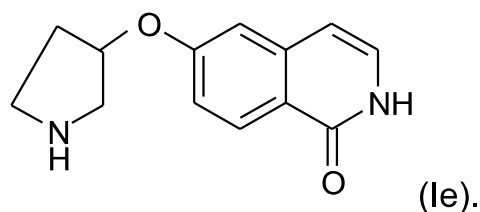


ou, numa outra modalidade, o O é ligado na posição 3 do anel de piperidina para fornecer um composto de fórmula (Id)



em todas as suas formas estereoisoméricas.

[0065] Numa outra modalidade, o O é ligado na posição 3 do anel de piperidina para fornecer um composto de fórmula (Ie) em todas as suas formas estereoisoméricas.

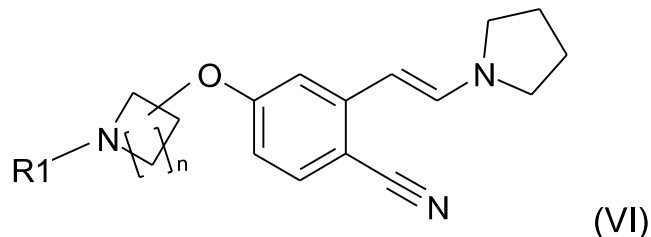


[0066] Em adição, é conhecido na técnica que as 2H-isoquinolin-1-onas e seus tautômeros podem também existir na sua forma tautomérica como 1-hidróxi-isoquinolinas e esses tautômeros estão incluídos no escopo da presente invenção. Além disso, um composto de fórmula (I), (IV) ou (VI) pode conter um átomo de carbono quiral. Dessa maneira, esses compostos existem em formas estereoisoméricas, incluindo enantiômeros ou diaestereômeros. Essas formas e misturas estereoisoméricas de formas estereoisoméricas em todas as razões estão incluídos no escopo da presente invenção.

[0067] Em uma modalidade do processo da presente invenção é preparada 6-(Piperidin-4-ilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona ou um sal da mesma. Numa outra modalidade, é preparada 6-(Piperidin-3-ilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona ou um sal da mesma. Numa modalidade adicional, é preparada 6-(pirrolidina-3-ilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona ou um sal da mesma. Em uma modalidade o sal de qualquer desses compostos é o sal de cloridrato.

[0068] O composto de fórmula (VI) pode ser usado como interme-

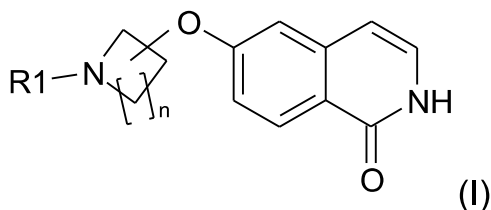
diário na preparação de inibidores da Rho-quinase. Assim, a presente invenção refere-se também ao uso de um composto de fórmula (VI)



no qual R1 é H ou um grupo protetor, preferencialmente R1 é a grupo protetor, e

n é 1, 2, 3 ou 4;

na preparação de um composto de fórmula (I)



no qual

n é 1, 2, 3 or 4; e

R1 é H ou um grupo protetor, preferencialmente R1 é H.

EXEMPLOS

[0069] Nos exemplos seguintes os processos e intermediários da presente invenção são delineados em maiores detalhes. Dessa maneira, os exemplos seguintes são parte e modalidades da presente invenção. Pretende-se que sejam ilustrativos, mas sem limitar a presente invenção.

Abreviaturas

ta temperatura ambiente

DABCO 1,4-Diazabicyclo(2.2.2)octano

DBU 1,8- Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno

DMF Dimetilformamida

DMFDMA Dimetilformamida dimetilacetal

g grama

ml mililitro

h horas

Exemplos

Éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (PM = 316,40 g/mol)

[0070] 1,35 g de 4-Fluoro-2-metil-benzonitrila, dissolvidas em DMF, foram adicionadas a 2,11 g de éster terc-butílico do ácido hidróxi-piperidina-1-carboxílico e 0,6 g de hidreto de sódio em 30 ml de DMF. A mistura foi agitada a temperatura ambiente (ta) até que a reação estivesse completa. A reação foi extinta com água. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (AcOEt) ou metil t-terc-butil éter (MTB éter). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas e concentradas para fornecer 2,6 g (rendimento 81%) de Éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico. Massa: (C₁₈H₂₄N₂O₃): calc. 316, encontrada 261 [M+H –t(C₄H₉)]⁺

[0071] 22,6 g de terc-butóxido de potássio, 33,2 g de éster terc-butílico do ácido 4-hidróxi-piperidina-1-carboxílico e 300 ml de MTB éster foram agitados por 1 h ao refluxo. Uma solução de 20,3 g de 4-Fluoro-2-metil-benzonitrila, dissolvida em 250 ml de MTB éster foi adicionada dentro de 20 min a uma suspensão e aquecimento ao refluxo foi continuado por 7 h. A reação foi extinta com água. A camada orgânica foi separada e lavada com água e concentrada para fornecer 54,8 g (rendimento 92%) de Éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico. ¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1,40 (s, 9H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,13-3,22 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 2H), 4,66-4,73 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

Éster terc-butílico do ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (PM = 397,52 g/mol)

[0072] 47,3 g de Éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico, 43,8 ml (0,33 mol) de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida e 81,9 ml de pirrolidina (0,99 mol) foram misturados e a mistura foi aquecida por 30 min a 90°C e mantida nesta temperatura por 2 h. Todo o conteúdo volátil foi deixado destilar. A temperatura foi elevada para 120°C e mantida nesta temperatura por 27 h. O aquecimento foi descontinuado e um resíduo escuro altamente viscoso foi dissolvido em 400 ml de MTB éter, lavado duas vezes com 200 ml de NaHCO₃ aquoso saturado e uma vez com 200 ml de água. A camada orgânica foi concentrada e recristalizada de isopropanol/água (245 ml / 105 ml) coletada e seca para produzir 49,5 g (rendimento 83%, pureza 96,4%) de Éster terc-butílico do ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico.

[0073] 094,6 g (0,3 mol) de Éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico, 87,6 ml (0,66 mol) de diemetilacetal de N,N-dimetilformamida, 109 ml (1,32 mol) de pirrolidina e 60,4 ml de DMF (0,78 mol) foram misturados e a mistura foi aquecida por 30 minutos a 90°C e mantida nesta temperatura por 1 h. Todo o conteúdo volátil foi deixado destilar. A temperatura foi elevada para 110°C e mantida nesta temperatura por 2 h. A temperatura foi elevada para 120°C e mantida nesta temperatura por 7,5 h. O aquecimento foi descontinuado e a mistura foi resfriada a temperatura ambiente. Em seguida foram adicionados 200 ml de água e 400 ml de isopropanol. A mistura foi agitada por 3 h a temperatura ambiente e por 1 h a 5°C para precipitar o produto. O sólido foi coletado enxaguado com isopropanol/água (70/30) coletado e seco para produzir 113,7 g (rendimento 95,5%, pureza 93,3% de Éster terc-butílico do ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico.

[0074] 47,3 g de de Éster terc-butílico do ácido 4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico, 43,8 ml (0,33 mol) de diemetilacetal de

N,N-dimetilformamida, 54,6 ml (0,66 mol) de piperidina e 30,2 ml de DMF (0,39 mol) foram misturados e a mistura foi aquecida por 30 minutos a 90°C e mantida nesta temperatura por 1 h. Todo o conteúdo volátil foi deixado destilar. A temperatura foi elevada para 110°C e mantida nesta temperatura por 2,5 h. A temperatura foi elevada para 120°C e mantida nesta temperatura por 5 h. O aquecimento foi descontinuado e a mistura foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com 400 ml de MTB éter e lavada duas vezes com 200 ml de NaHCO₃ aquoso saturado e uma vez com 200 ml de água. A camada orgânica foi concentrada e recristalizada de isopropanol/água (245 ml / 105 ml) coletada e seca para produzir 55,5 g (rendimento 93%, pureza 100%) de Éster terc-butílico do ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico.

[0075] Solido cristalino esbranquiçado, ponto de fusão 115-117°C .
¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO) δ 1,40 (s, 9H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,49-2,52 (m, 4H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,26-3,30 (m, 4H), 3,62-3,70 (m, 2H), 4,67-4,76 (m, 1H), 5,09 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 13,7 Hz, 1H),

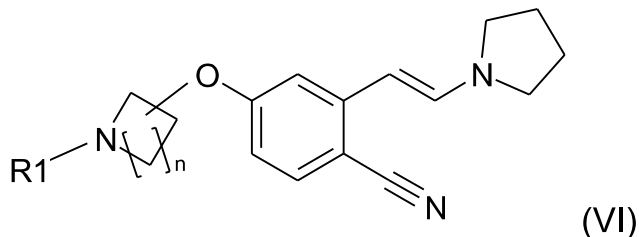
3) Cloridrato de 6(piperidin-4-ilóxi)-2H-isoquinoli-1-ona (PM = 280,80 g/mol)

[0076] 42 g de Éster terc-butílico do ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico foram adicionadas em porções a 135 ml de 1-butanol saturado com 48 g de HCl gás a 15°C. A mistura foi aquecida a 63°C dentro de uma hora e agitada a 63-65°C até conclusão da reação. O solvente contendo HCl foi trocado por destilação subsequente e adição de 1-butanol novo e o precipitado foi coletado, enxaguado com 1-butanol e seco para produzir 31,2 g (rendimento 106%, pureza 96,5%) de cloridrato de 6-(Piperidina-4-ilóxi)-2H-isoquinolin-1-ona.

[0077] ^1H RMN (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,85-1,95 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,2, 6,7$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,97-9,13 (bs, 2H) 11,09 (bd, $J = 5$ Hz, 1H),

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de um composto de fórmula



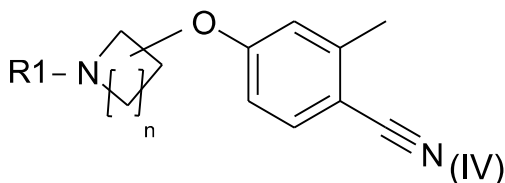
em que

n é 1, 2, 3 ou 4 e

R1 é H ou um grupo protetor;

o processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende:

(B) a reação de um composto de fórmula (IV)



em que R1 é um grupo protetor e

com uma mistura de um reagente de fórmula $(R_2O)_2CH-CN(CH_3)_2$ (V) no qual R2 é (C₁-C₆)alquila, e pirrolidina,

em que o reagente (V) é usado em um excesso molar de 1,5 ou mais equivalentes e a pirrolidina é usada em um excesso molar de 4,0 ou mais equivalentes em relação a um composto de fórmula (IV); e

remoção opcional do grupo protetor em um composto de fórmula (VI) para fornecer um composto de fórmula (VI) no qual R1 é H.

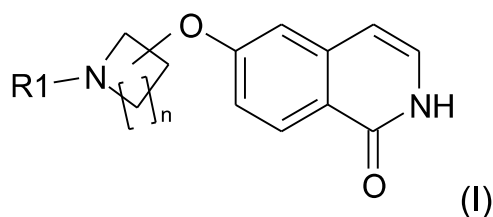
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que são usados 2,0 a 7,0 equivalentes de reagente (V) relativos a um composto de fórmula (IV).

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o reagente (V) é o dimetilacetal de N,N-dimetilformamida.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que são usados 4,0 a 9,0 equivalentes de pirrolidina relativos a um composto de fórmula (IV).

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é adicionado DMF.

6. Processo de preparação de um composto de fórmula (I)



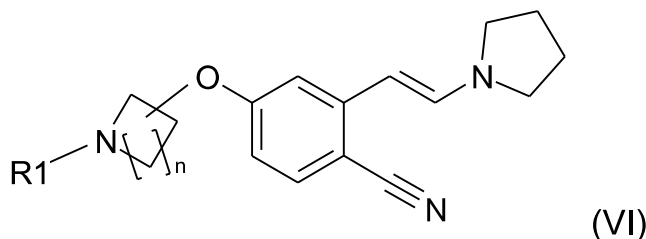
ou um sal do mesmo, em que

n é 1, 2, 3 ou 4; e

R1 é H ou um grupo protetor,

o processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(B) preparação de um composto de fórmula (VI)



em que

n é 1, 2, 3 ou 4; e

como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5,

(C) ciclização de um composto de fórmula (VI) presença de um ácido hidrohálico num solvente adequado e por meio do que o grupo protetor é opcionalmente removido para fornecer um composto de

fórmula (I), no qual R1 é H ou um grupo protetor;

(D) remoção opcional do grupo protetor de um composto de fórmula (I), se R1 for um grupo protetor, para fornecer um composto de fórmula (I) no qual R1 é H e

(E) conversão opcional de um composto de fórmula (I) num sal do mesmo.

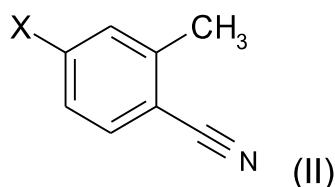
7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o ácido hidrohálico usado na etapa de ciclização é o HCl.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que n é 2 ou 3.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que o grupo protetor é instável a ácido.

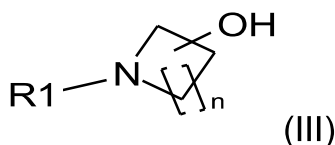
10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o grupo protetor em R1 é terc-butoxicarbonila.

11. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula (IV) é preparado através da reação de um composto de fórmula (II)



em que X é halogênio,

em um solvente adequado e na presença de uma base selecionada de alcóxido de metal alcalino, hidreto de metal alcalino ou metal alcalino com um composto de fórmula (III)



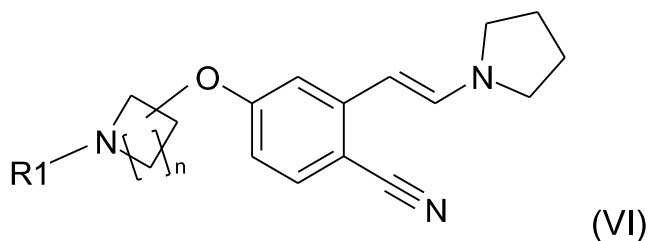
em que

R1 é H ou um grupo protetor e

n é 1, 2, 3 ou 4

e, se R1 for H, o grupo amino num composto de fórmula (IV) é protegido para fornecer um composto de fórmula (IV), no qual R1 é um grupo protetor.

12. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta fórmula (VI)



em que R1 é H ou um grupo protetor e

n é 1, 2, 3 ou 4

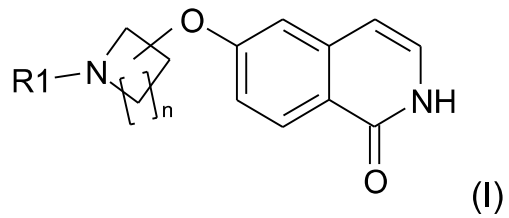
13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o grupo protetor é um grupo protetor instável a ácido.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o grupo protetor instável a ácido é terc-butiloxicarbonila.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, caracterizado pelo fato de que n é 2 ou 3.

16. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que é o éster terc-butílico do ácido 4-[4-ciano-3-((E)-2-pirrolidin-1-il-vinil)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 12 a 16, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um composto de fórmula (I)



ou um sal do mesmo

em que

n é 1, 2, 3 ou 4; e R1 é H ou um grupo protetor.