



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

(21) BR 112020013449-0 A2



(22) Data do Depósito: 08/01/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 01/12/2020

(54) Título: MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE UM INIBIDOR DE PARP E DE UM INTERMEDIÁRIO DO MESMO E MÉTODO DE PURIFICAÇÃO DE UM INTERMEDIÁRIO

(51) Int. Cl.: C07D 487/04.

(30) Prioridade Unionista: 09/01/2018 CN 201810019736.1; 18/12/2018 CN 201811547590.4.

(71) Depositante(es): JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD..

(72) Inventor(es): WENHAI LI; YINGJIE ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT CN2019070797 de 08/01/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/137358 de 18/07/2019

(85) Data da Fase Nacional: 30/06/2020

(57) Resumo: É revelado na presente invenção um método de preparação de um inibidor de poli ADP ribose polimerase (PARP) e um intermediário do mesmo. O método tem um rendimento alto, tem boa pureza do produto e é mais favorável à produção industrial.

**MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE UM INIBIDOR DE PARP E DE UM
INTERMEDIÁRIO DO MESMO E MÉTODO DE PURIFICAÇÃO DE UM
INTERMEDIÁRIO**

[001] O presente pedido reivindica os benefícios do pedido de patente chinesa nº CN201810019736.1 depositada em 9 de janeiro de 2018 e do pedido de patente Chinesa nº CN201811547590.4 depositado em 18 de dezembro de 2018, cujo conteúdo é incorporado na presente invenção por referência em sua totalidade.

Campo da invenção

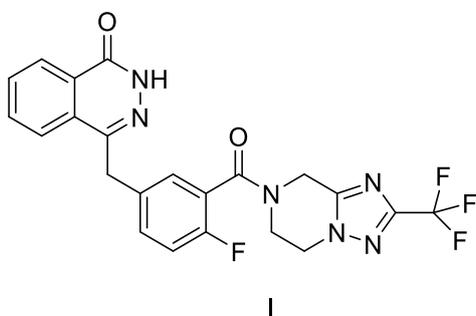
[002] A presente invenção diz respeito ao campo farmacêutico, especificamente refere-se a um método de preparação de um inibidor de PARP e um intermediário do mesmo.

Antecedentes da invenção

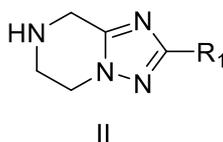
[003] Nos últimos anos, a mortalidade por câncer em nosso país estava claramente crescente. A vida e qualidade de vida das pessoas estavam seriamente ameaçadas pelo câncer. Para proliferação de tumores malignos, a quimioterapia com quimioterápicos tradicionais ou radioterapia apresenta toxicidade alta e especificidade baixa. Assim, atualmente é um projeto desafiador e significativo desenvolver fármacos anticâncer com eficácia alta e toxicidade baixa nas ciências da vida. Pesquisas científicas mostram que células tumorais possuem mecanismos específicos de reparo de DNA, as quais podem responder rapidamente e reparar danos ao cromossomo relevante para a regulação da proliferação, poupando-os dos efeitos citotóxicos de alguns medicamentos terapêuticos e mantendo-os vivos. O efeito citotóxico dos agentes de dano ao DNA pode ser melhorado através da especificidade das células tumorais através da regulação do mecanismo de reparo de danos no DNA. PARPs (poli(ADP-ribose)polimerases), caracterizadas pela atividade de

poliadenosina difosfato-ribosilação, constituem uma superfamília de 18 enzimas nucleicas e enzimas citoplasmáticas. Tal efeito de poliadenosina difosfato-ribosilação pode ajustar a atividade das proteínas alvo e a interação entre as proteínas e regular muitos processos biológicos fundamentais, incluindo reparo de DNA e morte celular. Além disso, também é relevante para a estabilidade genômica (ver D'Amours *et al. Biochem. J*, 1999, 342, 249). Visto que o mecanismo de reparo de danos no DNA é o principal mecanismo pelo qual as células tumorais desenvolvem tolerância a medicamentos quimioterapêuticos e tratamento com radiação ionizante, o PARP é considerado um alvo eficaz para explorar novos métodos de terapia contra o câncer.

[004] Atualmente, vários inibidores de PARP foram revelados. Entre estes, CN102686591A revela um inibidor de PARP eficaz representado pela fórmula I e um método de preparação do mesmo. O composto tem vantagens significativas na eficácia do fármaco.



[005] No processo de preparação do composto representado pela fórmula I, um composto representado pela fórmula II foi empregado como intermediário chave, e o rendimento e a pureza do intermediário afetaram diretamente a dificuldade de rendimento e purificação do produto final.



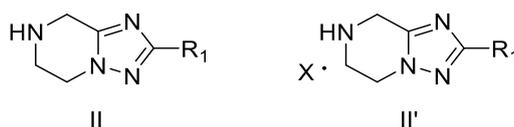
[006] Os métodos de preparação existentes para este intermediário têm

algumas desvantagens. WO2004032836 revela um método de preparação de um composto representado pela fórmula II. Em alguns métodos, a cromatografia em coluna é empregada para pós-tratamento com baixa eficiência e, adicionalmente, o composto obtido de fórmula II ainda contém algumas impurezas difíceis de serem removidas e seriam introduzidas na reação do produto final para afetar a pureza do produto final. Em alguns métodos, a purificação foi realizada através da proteção do grupo imino com BOC seguido de desproteção, mas este método possui várias etapas de reação e rendimento baixo. Além disso, os métodos acima apresentam rendimento reacional baixo, pós-tratamento demorado e custo alto quando usados na produção industrial, e adicionalmente o catalisador de paládio usado na reação de hidrogenação não pode ser completamente removido, o que também afeta a pureza do produto. Portanto, há uma necessidade urgente de um método industrial de preparação do composto representado pela fórmula II com rendimento alto, boa pureza do produto e pós-tratamento simples.

Conteúdo da invenção

[007] A fim de superar a desvantagem existente no estado da técnica, o objetivo da presente invenção é fornecer um novo método de preparação para um inibidor de PARP e um intermediário do mesmo.

[008] A presente invenção fornece um método de preparação de um composto representado pela fórmula II',



em que:

R₁ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, halogênio, hidroxila, ciano, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, benzila, -C(O)OR₂, -OC(O)R₂, -O(CH₂)_nC(O)OR₂, -(CH₂)_nNR₃R₄, -C(O)R₂, -NHC(O)R₂, -NR₃R₄, -OC(O)NR₃R₄ ou -

$C(O)NR_3R_4$, em que cada um dentre alquila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila e benzila é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, oxo, $-C(O)OR_2$, $-OC(O)R_2$, $-O(CH_2)_nC(O)OR_2$, $-C(O)R_2$, $-NHC(O)R_2$, $-N_3R_4$, $-OC(O)NR_3R_4$ ou $-C(O)NR_3R_4$;

R_2 é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada um dentre alquila, cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, carboxila ou éster carboxilato;

cada um de R_3 e R_4 é selecionado independentemente a partir de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada um dentre alquila, cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, carboxila ou éster carboxilato;

ou, R_3 e R_4 , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados formam heterociclila, em que a heterociclila contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S (O)_m e a heterociclila é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, carboxila ou éster carboxilato;

m é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

n é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

X é um ácido, que pode ser um ácido inorgânico ou um ácido orgânico; o ácido inorgânico pode ser ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido trifluoroacético e semelhantes e o ácido orgânico pode ser

ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfônico, ácido alquilsulfônico opcionalmente substituído, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glucônico, ácido fumárico, ácido malônico, ácido málico e semelhantes, preferencialmente ácido clorídrico, ácido fosfórico e ácido maleico, mais preferencialmente ácido clorídrico.

[009] O método compreende uma etapa de reação de um composto representado pela fórmula II com um ácido correspondente.

[010] Em algumas modalidades, R_1 é $-CF_3$.

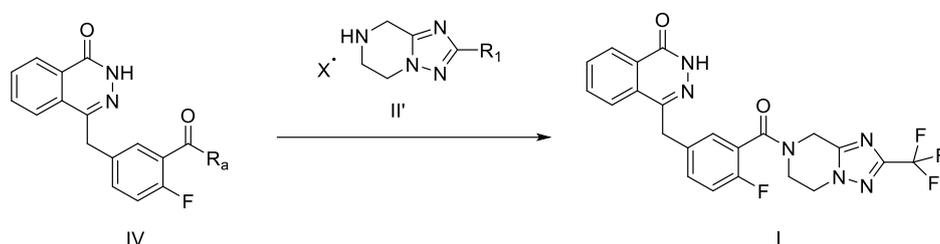
[011] O solvente usado na etapa de reação de um composto representado pela fórmula II com um ácido correspondente pode ser um solvente convencional, por exemplo, um ou mais solventes selecionados a partir de dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, éter metil *terc*-butílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, metanol, etanol, isopropanol e água, preferencialmente um ou mais solventes selecionados a partir de tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, metanol, etanol e isopropanol.

[012] A razão molar do composto representado pela fórmula II para o ácido correspondente pode ser 1:1 a 1:10.

[013] Em algumas modalidades, o composto representado pela fórmula II' pode ser submetido a isolamento. O método de isolamento pode ser um método convencional, tal como filtração, remoção de solvente e semelhantes. Antes ou após o isolamento do composto representado pela fórmula II', uma purificação, tal como recristalização, suspensão, cromatografia em coluna e semelhantes, pode ser opcionalmente realizada.

[014] Em algumas modalidades, o método compreende uma etapa de

[018] Em algumas modalidades, o método compreende uma etapa de reação de um composto representado pela fórmula II' com um composto representado pela fórmula IV,



em que R_a é selecionado a partir de hidroxila, halogênio ou alcóxi.

[019] A presente invenção também fornece um método de purificação de um composto representado pela fórmula II, em que o método compreende realizar uma reação de um composto representado pela fórmula II e um ácido correspondente para obter um composto representado pela fórmula II', isolar o composto representado pela fórmula II' e converter o composto representado pela fórmula II' no composto representado pela fórmula II.

[020] Em algumas modalidades, R₁ é -CF₃.

[021] O solvente usado na reação pode ser um solvente convencional, por exemplo, um ou mais solventes selecionados a partir de dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, éter metil *terc*-butílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, metanol, etanol, isopropanol e água, preferencialmente um ou mais solventes selecionados a partir de tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, metanol, etanol e isopropanol.

[022] A razão molar do composto representado pela fórmula II para o ácido correspondente pode ser 1:1 a 1:10.

[023] O método de isolamento pode ser um método convencional, tal como

filtração, remoção de solvente e semelhantes. Antes ou após isolar o composto representado pela fórmula II', uma purificação, tal como recristalização, suspensão, cromatografia em coluna e semelhantes, pode ser opcionalmente realizada.

[024] O método de conversão pode ser um método convencional, por exemplo, reagir o composto representado pela fórmula II' com uma base, a qual pode ser uma base inorgânica ou uma base orgânica, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amônio e semelhantes.

[025] Em algumas modalidades, o composto representado pela fórmula II é obtido a partir da reação de redução de hidrogenação do composto representado pela fórmula III.

[026] A presente invenção também fornece um método de preparação de um composto representado pela fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que o método compreende uma etapa do método de purificação do composto representado pela fórmula II, como descrito na presente invenção.

[027] Em algumas modalidades, o método compreende uma etapa de reação do composto representado pela fórmula II com o composto representado pela fórmula IV, em que R_a é selecionado a partir de hidroxila, halogênio ou alcóxi.

[028] No método de preparação do intermediário do inibidor de PARP da presente invenção, não se espera que, empregando um método de purificação com formação de sal, o rendimento e a pureza racional melhorem muito, o tempo de processamento do produto no processo de produção seja reduzido e a eficiência da produção é bastante aumentada. O intermediário, após a formação de um sal, está na forma sólida e possui uma solubilidade adequada de modo que possa ser purificado por um método convencional, tal como

recristalização e suspensão, para melhorar a pureza do mesmo e efetivamente impedir a introdução de impurezas originadas nas reações ao produto final e, portanto, o método apresenta vantagens na reação e purificação do produto final.

[029] Salvo indicado o contrário, os termos usados no relatório descritivo e reivindicações têm os significados descritos abaixo.

[030] O termo "alquila" refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático saturado, o qual é um grupo de cadeia linear ou ramificada compreendendo 1 a 20 átomos de carbono, preferencialmente uma alquila compreendendo 1 a 12 átomos de carbono. Exemplos não limitantes incluem metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *terc*-butila, *seg*-butila, *n*-pentila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, *n*-hexila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2-etilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 2,3-dimetilbutila, *n*-heptila, 2-metil-hexila, 3-metil-hexila, 4-metil-hexila, 5-metil-hexila, 2,3-dimetilpentila, 2,4-dimetilpentila, 2,2-dimetilpentila, 3,3-dimetilpentila, 2-etilpentila, 3-etilpentila, *n*-octila, 2,3-dimetil-hexila, 2,4-dimetil-hexila, 2,5-dimetil-hexila, 2,2-dimetil-hexila, 3,3-dimetil-hexila, 4,4-dimetil-hexila, 2-etil-hexila, 3-etil-hexila, 4-etil-hexila, 2-metil-2-etilpentila, 2-metil-3-etilpentila, *n*-nonila, 2-metil-2-etil-hexila, 2-metil-3-etil-hexila, 2,2-dietilpentila, *n*-decila, 3,3-dietil-hexila, 2,2-dietil-hexila e vários isômeros ramificados dos mesmos. A alquila é, preferencialmente, uma alquila inferior compreendendo 1 a 6 átomos de carbono, exemplos não limitantes incluem metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *terc*-butila, *seg*-butila, *n*-pentila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, *n*-hexila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-

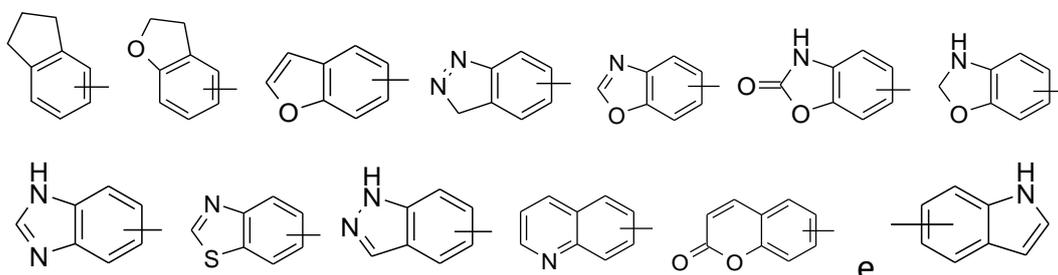
dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2-etilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 2,3-dimetilbutila e semelhantes. A alquila pode ser substituída ou não substituída e, quando a alquila é substituída, o substituinte pode ser substituído em qualquer sítio de conexão disponível e o substituinte é, preferencialmente, um ou mais grupos selecionados independentemente a partir do grupo alquila, alcenila, alcinila, alcóxi, alquiltio, alquilamino, halogênio, mercapto, hidroxila, nitro, ciano, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, oxo, carboxila e éster carboxilato.

[031] O termo "cicloalquila" refere-se a um grupo substituinte de hidrocarboneto monocíclico ou policíclico saturado ou parcialmente insaturado compreendendo 3 a 20 átomos de carbono, preferencialmente 3 a 12 átomos de carbono, mais preferencialmente 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos não limitantes de cicloalquila monocíclica incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclo-hexila, ciclo-hexenila, ciclo-hexadienila, ciclo-heptila, ciclo-heptatrienila, ciclo-octila e semelhantes. Cicloalquila policíclica inclui uma cicloalquila compreendendo um anel espiro, um anel fundido ou um anel em ponte.

[032] O termo "heterociclila" refere-se a um grupo substituinte de hidrocarboneto monocíclico ou policíclico saturado ou parcialmente insaturado contendo 3 a 20 átomos de anel, em que um ou mais átomos de anel são heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S(O)_m (em que m é um número inteiro de 0 a 2), mas excluindo -O-O-, -O-S- ou -S-S- no anel e os átomos restantes do anel são átomos de carbono. Preferencialmente, a heterociclila contém 3 a 12 átomos no anel, em que 1 a 4 átomos são heteroátomos; mais preferencialmente, a heterociclila contém 3 a 6 átomos no anel. Os exemplos não limitantes de heterociclila monocíclica incluem

pirrolidnila, imidazolidinila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, di-hidroimidazolila, di-hidrofurila, di-hidropirazolila, di-hidropirrolila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, homopiperazinila e semelhantes, e preferencialmente piperidinila or pirrolidinila. A heterociclila policíclica inclui heterociclila compreendendo um anel espiro, um anel fundido ou um anel em ponte.

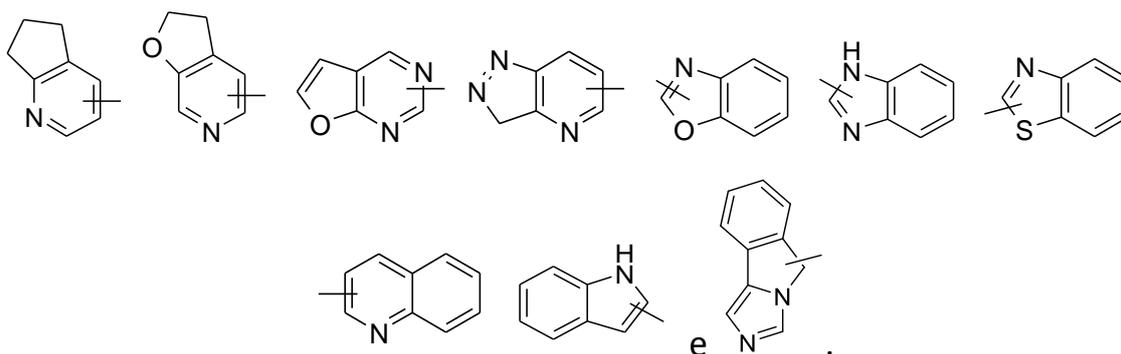
[033] O termo "arila" refere-se a um anel monocíclico todo de carbono com 6 a 14 membros ou um anel policíclico fundido (isto é, o anel compartilha um par adjacente de átomos de carbono) com um sistema π -elétron conjugado, preferencialmente arila com 6 a 10 membros, por exemplo, fenila e naftila. O anel arila pode ser fundido com um anel heteroarila, um anel heterociclila ou um anel cicloalquila, em que o anel ligado à estrutura parental é um anel arila e os exemplos não limitantes de arila de incluem:



[034] A arila pode ser substituída ou não substituída e, quando substituída, o substituinte é, preferencialmente, um ou mais grupos selecionados independentemente a partir do grupo alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquiltio, alquilamino, halogênio, mercapto, hidroxila, nitro, ciano, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, carboxila e éster carboxilato, preferencialmente fenila.

[035] O termo "heteroarila" refere-se a um sistema heteroaromático de 5 a 14 membros compreendendo 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de O, S e N. A heteroarila é, preferencialmente, heteroarila de 5 a 12 membros, por exemplo, imidazolila, furila, tienila, tiazolila, pirazolila, oxazolila, pirrolila,

tetrazolila, piridila, pirimidinila, tiadiazol, pirazinila e semelhantes, preferencialmente imidazolila, pirazolila, pirazolila ou tiazolila; mais preferencialmente pirazolila ou tiazolila. O anel heteroarila pode ser fundido com um anel arila, um anel heterociclila ou um anel cicloalquila, em que o anel conectado à estrutura parental é um anel heteroarila e exemplos não limitantes de heteroarila incluem:



[036] A heteroarila pode ser opcionalmente substituída ou não substituída e, quando substituída, o substituinte é, preferencialmente, um ou mais grupos selecionados independentemente a partir do grupo alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquiltio, alquilamino, halogênio, mercapto, hidroxila, nitro, ciano, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, carboxila e éster carboxilato.

[037] O termo "alcóxi" refere-se a -O-(alquila) ou -O-(cicloalquila não substituída), em que a alquila é como definida acima. Exemplos não limitantes de alcóxi incluem: metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclo-hexiloxi. O alcóxi pode ser opcionalmente substituído ou não substituído e, quando substituído, o substituinte é, preferencialmente, um ou mais grupos selecionados independentemente a partir do grupo alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquiltio, alquilamino, halogênio, mercapto, hidroxila, nitro, ciano, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, carboxila e éster

carboxilato.

[038] O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

[039] O termo "hidroxila" refere-se ao grupo -OH.

[040] O termo "amino" refere-se a -NH₂.

[041] O termo "ciano" refere-se a -CN.

[042] O termo "nitro" refere-se a -NO₂.

[043] O termo "benzila" refere-se a -CH₂-fenila.

[044] O termo "oxo" refere-se a =O.

[045] O termo "carboxila" refere-se a -C(O)OH.

[046] O termo "éster carboxilato" refere-se a -C (O)O(alquil) ou -C(O)O(cicloalquil).

[047] "Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância descrita posteriormente pode, mas não precisa ocorrer e tal descrição inclui a situação na qual o evento ou circunstância ocorre ou não. Por exemplo, "heterociclila opcionalmente substituída por alquila" significa que alquila pode, mas não precisa existir e tal descrição inclui a situação na qual a heterociclila é substituída por alquila e a situação na qual a heterociclila não é substituída por alquila.

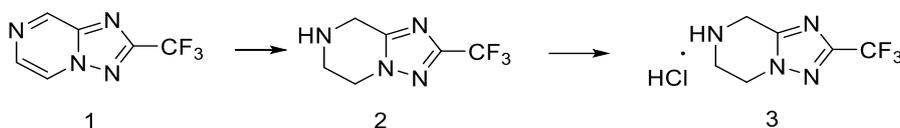
[048] Na estrutura química do composto da presente invenção, a ligação " / " não especifica uma configuração, isto é, caso exista isomerismo configuracional na estrutura química, a ligação " / " pode ser "....." ou " / " ou pode conter tanto configuração "....." como " / ".

Descrição detalhada das modalidades

[049] A seguir, a presente invenção será explicada em detalhes com modalidades específicas, de modo que o técnico no assunto possa entender mais completamente a presente invenção. As modalidades específicas destinam-se apenas a ilustrar as soluções técnicas da presente invenção, mas a presente

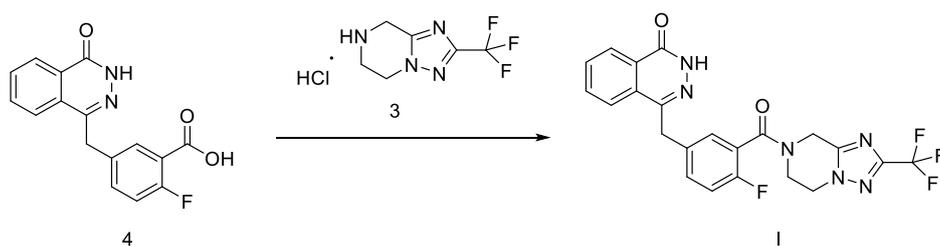
invenção não se limita a tal.

Modalidade 1:



[050] Em um reator, adicionaram-se 5,0 kg de Composto 1, 250 g de paládio a 10% em carbono e 80 L de metanol e a reação de hidrogenação foi realizada sob 0,4 MPa a 25°C durante 24 horas. O paládio sobre carvão foi removido por filtração e a torta de filtro foi lavada com metanol. O filtrado foi recolhido e evaporado até à secura sob pressão reduzida, seguido pela adição de 20 L de acetato de etila ao concentrado obtido. Após dissolução do sólido por agitação, a mistura foi resfriada até 0°C em um banho d'água gelada, ajustada a pH de 2 a 3 com cloreto de hidrogênio a 4 M em acetato de etila, agitada e filtrada. A torta de filtro foi suspensa com 20 L de acetato de etila à temperatura ambiente durante 3 a 4 horas. A mistura foi filtrada e a torta de filtro foi seca sob vácuo a 45°C durante 6 a 8 horas para obter 5,5 kg de Composto 3 como um sólido com um rendimento de 91,7% e uma pureza por HPLC de 99,69%.

Modalidade 2:



[051] De acordo com o método da Modalidade 19 em CN102686591A, reagiram-se 2 g do Composto 3 obtido e 2,79 g do Composto 4 para obter 3,6 g do composto representado pela fórmula I com um rendimento de 87,8%.

Modalidade 3:

[052] À temperatura ambiente, 2,0 g do Composto 2 (preparado de acordo com o método revelado no documento WO2009025784) foi dissolvido em 30 mL

de isopropanol, seguido por adição gota a gota de ácido sulfúrico concentrado para ajustar o pH a 3 durante agitação. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e nenhum sólido foi precipitado. A mistura foi, então, vertida em 150 mL de *n*-hexano e adicionalmente agitada à temperatura ambiente. Nenhum sólido foi precipitado e o sal sulfato de Composto 2 na forma sólida não pôde ser obtido.

Modalidade 4:

[053] À temperatura ambiente, 1,11 g do Composto 2 foi dissolvido em 10 mL de isopropanol, seguido pela adição gota a gota de solução de ácido fosfórico a 15%/isopropanol para ajustar o pH a 3 durante agitação. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e filtrada. A torta de filtro foi lavada com isopropanol e seca sob vácuo para obter 1,46 g de sal de fosfato do Composto 2 na forma sólida com um rendimento de 87,1% e uma pureza por HPLC de 99,72%.

Modalidade 5:

[054] À temperatura ambiente, 1,28 g do Composto 2 foi dissolvido em 10 mL de isopropanol, seguido pela adição gota a gota de solução de ácido acético a 20%/isopropanol para ajustar o pH a 3 durante agitação. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e nenhum sólido foi precipitado. A mistura foi vertida em 100 mL de *n*-hexano e adicionalmente agitada à temperatura ambiente. Nenhum sólido foi precipitado e o sal acetato do Composto 2 na forma sólida não pôde ser obtido.

Modalidade 6:

[055] À temperatura ambiente, 1,05 g do Composto 2 foi dissolvido em 10 mL de isopropanol, seguido pela adição gota a gota de solução de ácido cítrico a 15%/isopropanol para ajustar o pH a 3 durante agitação. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e nenhum sólido foi precipitado. A mistura foi

vertida em 100 mL de *n*-hexano e adicionalmente agitada à temperatura ambiente. Nenhum sólido foi precipitado e o sal citrato do Composto 2 na forma sólida não pôde ser obtido.

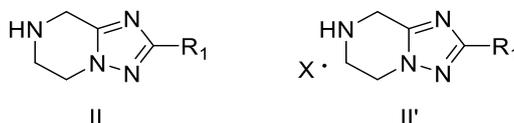
Modalidade 7:

[056] À temperatura ambiente, 1,12 g do Composto 2 foram dissolvidas em 10 mL de isopropanol, seguido pela adição de 0,74 g de ácido maleico durante agitação. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente e filtrada. A torta de filtro foi lavada com isopropanol e seca sob vácuo para obter 1,51 g de sal de maleato de Composto 2 na forma sólida com um rendimento de 84,6%.

[057] Uma vez que a presente invenção foi descrita de acordo com suas modalidades particulares, certas modificações e variações equivalentes serão evidentes aos técnicos no assunto e estão incluídas no escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de preparação de um composto representado pela fórmula II',



em que:

R₁ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, halogênio, hidroxila, ciano, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, benzila, -C(O)OR₂, -OC(O)R₂, -O(CH₂)_nC(O)OR₂, -(CH₂)_nNR₃R₄, -C(O)R₂, -NHC(O)R₂, -NR₃R₄, -OC(O)NR₃R₄ ou -C(O)NR₃R₄, em que cada um dentre alquila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila e benzila é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, oxo, -C(O)OR₂, -OC(O)R₂, -O(CH₂)_nC(O)OR₂, -C(O)R₂, -NHC(O)R₂, -N₃R₄, -OC(O)NR₃R₄ ou -C(O)NR₃R₄;

R₂ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada um dentre alquila, cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de grupo alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, carboxila ou éster carboxilato;

cada um de R₃ e R₄ é selecionado independentemente a partir de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila, em que cada um dentre alquila, cicloalquila, heterociclila, arila e heteroarila é independentemente opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de grupo alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, carboxila ou éster carboxilato;

ou, R₃ e R₄ juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados formam heterociclila, em que a heterociclila contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir de N, O ou S (O)_m e a heterociclila é opcionalmente

substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de grupo alquila, halogênio, hidroxila, alcóxi, cicloalquila, heterociclila, arila, heteroarila, carboxila ou éster carboxilato;

m é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

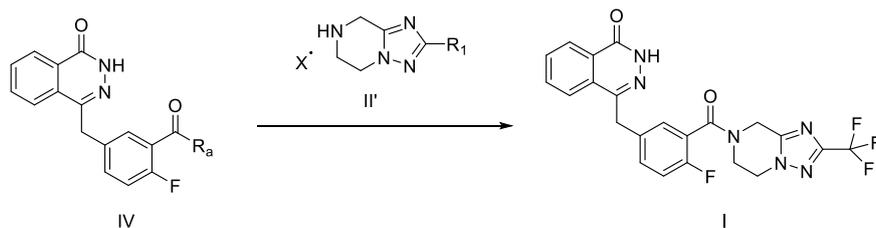
n é selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

X é um ácido selecionado a partir de um ácido inorgânico e um ácido orgânico; preferencialmente ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromídrico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfônico, ácido alquilsulfônico opcionalmente substituído, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glucônico, ácido fumárico, ácido malônico e ácido málico, mais preferencialmente ácido clorídrico, ácido fosfórico e ácido maleico, mais preferencialmente ácido clorídrico;

caracterizado pelo fato de que o método compreende uma etapa de reação de um composto representado pela fórmula II com um ácido correspondente.

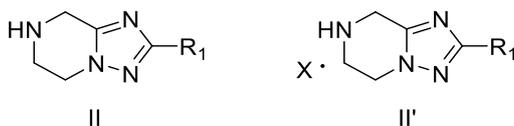
2. Método de preparação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-CF_3$.

3. Método de preparação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o solvente usado na etapa de reação de um composto representado pela fórmula II com um ácido correspondente é um ou mais solventes selecionados a partir de dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, éter metil *terc*-butílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, metanol, etanol, isopropanol e água, preferencialmente um ou mais solventes selecionados a partir de tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila,



em que R_a é selecionado a partir de hidroxila, halogênio ou alcóxi.

9. Método de purificação de um composto representado pela fórmula II, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende realizar uma reação de um composto representado pela fórmula II e um ácido correspondente para obter um composto representado pela fórmula II', isolar o composto representado pela fórmula II', e converter o composto representado pela fórmula II' ao composto representado pela fórmula II, em que R_1 e X são definidos na reivindicação 1;



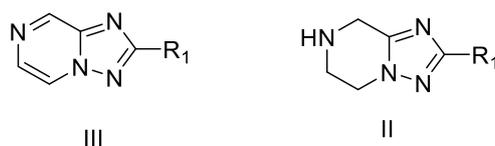
10. Método de purificação, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é $-CF_3$.

11. Método de purificação, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o solvente usado na reação é um ou mais solventes selecionados a partir de dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, éter metil *terc*-butílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, metanol, etanol, isopropanol e água, preferencialmente um ou mais solventes selecionados a partir de tetraidrofurano, acetato de etila, dioxano, tolueno, dimetilsulfóxido, éter dietílico, éter isopropílico, diclorometano, clorofórmio, acetona, acetonitrila, metanol, etanol e isopropanol.

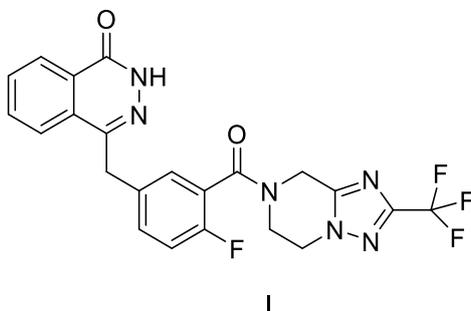
12. Método de purificação, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado**

pelo fato de que a razão molar do composto representado pela fórmula II para o ácido correspondente é 1:1 a 1:10.

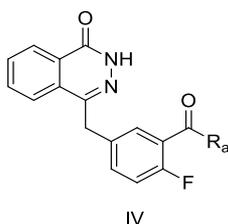
13. Método de purificação, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende uma etapa de realizar uma reação de redução de hidrogenação de um composto representado pela fórmula III para obter o composto representado pela fórmula II;



14. Método de preparação de um composto representado pela fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende uma etapa de purificação de um composto representado pela fórmula II de acordo com o método definido em qualquer uma das reivindicações 9 a 13;



15. Método de preparação, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende uma etapa de reação de um composto representado pela fórmula II com um composto representado pela fórmula IV, em que R_a é selecionado a partir de hidroxila, halogênio ou alcóxi;



RESUMO

**MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE UM INIBIDOR DE PARP E DE UM
INTERMEDIÁRIO DO MESMO E MÉTODO DE PURIFICAÇÃO DE UM
INTERMEDIÁRIO**

É revelado na presente invenção um método de preparação de um inibidor de poli ADP ribose polimerase (PARP) e um intermediário do mesmo. O método tem um rendimento alto, tem boa pureza do produto e é mais favorável à produção industrial.