



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

(21) **PI0615691-6 A2**

(22) Data de Depósito: 31/08/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 453/02 2006.01
C07D 211/58 2006.01

(54) Título: **MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE 6-((3S,4R)-4-(4-AMINO-5-CLORO-2-METOXIBENZAMIDO)-3-METOXIPIPERIDIN-1-IL) HEXANOATO DE (R)-QUINUCLIDIN-3-ILA OU SAL DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2005 US 60/713,149,
19/05/2006 US 60/747,762, 19/05/2006 US 60/747,762, 31/08/2005
US 60/713,149

(73) Titular(es): Aryx Therapeutics, INC.

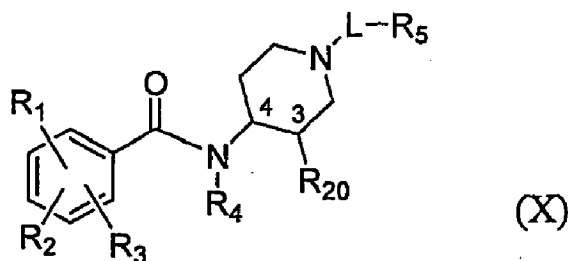
(72) Inventor(es): J B Yeh, Kolbot By, Ponny Pang

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006034322 de 31/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/028073 de 08/03/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE 6-((3S,4R)-4-(4-AMINO-5-CLORO-2-METOXIBENZAMIDO)-3-METOXIPIPERIDIN-1-IL) HEXANOATO DE (R)-QUINUCLIDIN-3-ILA OU SAL DO MESMO. A presente invenção refere-se a métodos e/ou processos para síntese de compostos estereoisoméricos de fórmula (X), em que as variáveis são definidas neste documento e as composições para o tratamento seguro e eficiente de várias doenças gastrointestinais incluindo, a título de exemplo, gastroparesia, refluxo gastroesofágico e condições afins. Os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento de vários distúrbios envolvendo o sistema nervoso central



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE 6-((3S,4R)-4-(4-AMINO-5-CLORO-2-METOXIBENZAMIDO)-3-METOXIPIPERIDIN-1-IL) HEXANOATO DE (R)-QUINUCOLIDIN-3-ILA OU SAL DO MESMO".

5 Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisória U.S. nos sob nº 60/713.149 depositado em 31 de agosto de 2005 e Pedido de Patente Provisória U.S. Nº 60/747,762 depositado em 19 de maio de 2006.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 A cisaprida pertence a uma classe de compostos conhecidos como derivados da benzamida, cujo composto original é a metoclopramida. As patentes norte-americanas de número 4.962.115 e 5.057.525 (coletivamente chamadas de "Van Daele" e incorporadas por referência em todos os seus termos) descrevem as benzamidas N-(3-hidróxi-4-piperidinila) da cisa-
15 prida. Van Daele descreve que esses compostos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis formados a partir da adição de ácido, assim como suas formas estereoquimicamente isoméricas, estimulam a motilidade do sistema gastrointestinal.

 Como classe, esses derivados da benzamida têm várias ações
20 farmacológicas importantes. As importantes atividades farmacológicas dos derivados da benzamida se devem a seus efeitos sobre os sistemas neurais, que são regulados pelo neurotransmissor serotonina. A função da serotonina e, portanto, a farmacologia dos derivados da benzamida, tem sido envolvida em várias condições, há muitos anos. Assim, a pesquisa se con-
25 centrou na identificação dos locais de produção e depósito de serotonina, assim como na localização dos receptores da serotonina no corpo humano, de modo a determinar a conexão entre esses locais e diversos estados de doença ou quadros clínicos.

 Nesse sentido, descobriu-se que um grande local de produção e
30 depósito de serotonina é a célula enterocromafin da mucosa gastrointestinal. Descobriu-se também que a serotonina tem uma poderosa ação estimulante da motilidade intestinal, pela estimulação da musculatura lisa intestinal, ace-

lerando o trânsito intestinal e diminuindo o tempo de absorção, como na diarreia. Essa ação de estimulação está também associada à náusea e ao vômito.

Por causa de sua regulação da serotonina do sistema neuronal no trato gastrointestinal, muitos dos derivados da benzamida são agentes antieméticos eficientes, e são comumente usados para controlar o vômito durante a quimioterapia e a radioterapia no tratamento do câncer, especialmente quando compostos altamente emetogênicos, como a cisplatina, são utilizados. Essa ação é, quase certamente, o resultado da capacidade dos compostos de bloquear as ações da serotonina (5HT) em locais específicos de ação, denominados receptores-5HT₃, que eram designados classicamente, na literatura científica, como receptores M da serotonina. A quimioterapia e a radioterapia podem induzir a náusea e o vômito pela liberação de serotonina de células enterocromafins danificadas no trato gastrointestinal. A liberação do neurotransmissor serotonina estimula tanto as fibras aferentes do nervo vago (iniciando assim o reflexo de vômito) quanto os receptores de serotonina na zona de gatilho do quimiorreceptor da área postrema do cérebro. O local anatômico dessa ação dos derivados da benzamida, seja ela uma ação central (CNS), periférica ou uma combinação de ambas, permanece indefinido (Barnes et al., J. Pharm. Pharmacol. 40: 586-588, 1988). A cisaprida, como outros derivados da benzamida, parece ser um agente antiemético eficiente, com base em sua capacidade de regular a atividade da serotonina no receptor 5HT₃.

Uma segunda ação importante dos derivados da benzamida está no aumento da atividade da musculatura lisa gastrointestinal do esôfago até o intestino delgado proximal, acelerando com isso o trânsito no esôfago e no intestino delgado, assim como facilitando o esvaziamento gástrico e aumentando o tônus do esfíncter esofágico inferior (Decktor et al., Eur. J. Pharmacol. 147: 313-316, 1988). Embora os derivados da benzamida não sejam agonistas do receptor colinérgico por si só, os efeitos sobre a musculatura lisa, acima mencionados, podem ser bloqueados pelo receptor muscarínico bloqueando agentes como a atropina ou inibidores de transmissão neuronal

do tipo da tetrodotoxina, que afetam os canais de sódio. Atividade de bloqueio similar foi relatada para os efeitos contráteis da serotonina no intestino delgado. Acredita-se atualmente que os efeitos primários dos derivados da benzamida sobre a musculatura lisa são resultado de uma ação agonista sobre uma nova classe de receptores de serotonina, chamados de receptores 5HT₄, que estão localizados nos interneurônios do plexo mientérico da parede intestinal. A ativação desses receptores subsequente aumenta a liberação de acetilcolina das terminações dos nervos parassimpáticos próximas às fibras da musculatura lisa circundante, sendo a combinação da acetilcolina com seus receptores nas membranas da musculatura lisa o verdadeiro gatilho da contração muscular.

Uma discussão sobre os vários receptores 5HT, incluindo o receptor 5HT₄, pode ser encontrada, por exemplo, nas patentes norte-americanas de número 6.331.401 e 6.632.827, que foram incorporadas a este documento por referência, em todos os seus termos.

A cisaprida tem sido usada principalmente para tratar a doença do refluxo gastroesofágico (GERD – gastroesophageal reflux disease). Essa doença é caracterizada pelo retorno do fluxo do conteúdo gástrico para o esôfago. Um dos fatores mais importantes na patogênese da doença do refluxo gastroesofágico é a redução na pressão da barreira, devido à falha do esfíncter esofágico inferior.

A falha do esfíncter esofágico inferior pode ser originária de uma pressão basal baixa, do relaxamento do esfíncter ou de um aumento não compensado da pressão intragástrica. Outros fatores na patogênese da doença são o esvaziamento gástrico atrasado, a limpeza esofágica insuficiente devido a movimentos peristálticos fracos e a natureza corrosiva do material de refluxo, que pode danificar a mucosa esofágica. Acredita-se que a cisaprida fortalece a barreira anti-refluxo e melhora a limpeza esofágica pelo aumento da pressão do esfíncter esofágico inferior e intensificação das contrações peristálticas.

Por causa de sua atividade como agente pró-cinético, a cisaprida também parece ser útil no tratamento da dispepsia, gastroparesia, consti-

pação, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal. A dispepsia é caracterizada pelo enfraquecimento do poder ou função da digestão, podendo surgir como sintoma de uma disfunção gastrointestinal primária ou como complicação de outras doenças como apendicite, distúrbios da vesícula biliar ou subnutrição. A gastroparesia é uma paralisia do estômago, causada por uma anormalidade motora no estômago ou decorrente da complicação de doenças como diabetes, esclerose sistêmica progressiva, anorexia nervosa ou distrofia miotônica. A constipação é uma condição caracterizada pela evacuação infreqüente ou difícil, resultante de distúrbios como falta de tônus muscular intestinal ou de espasticidade intestinal. O íleo pós-operatório é uma obstrução no intestino devido a um distúrbio no tônus muscular após cirurgias. A pseudo-obstrução intestinal é uma condição caracterizada por constipação, cólica e vômito, mas sem evidência de obstrução física.

A toxicidade do fármaco é uma consideração importante no tratamento tanto de seres humanos quanto de animais. Os efeitos colaterais tóxicos (efeitos adversos) resultantes da administração de fármacos incluem uma variedade de alterações de saúde, que vão da febre baixa à morte. A terapia com fármacos se justifica apenas quando os benefícios do protocolo de tratamento superam os riscos potenciais associados ao tratamento. Os fatores ponderados pelo médico incluem os impactos qualitativo e quantitativo do fármaco a ser usado, assim como o resultado caso o fármaco não seja fornecido ao indivíduo. Outros fatores considerados incluem a condição física do paciente, o estágio da doença e o histórico de sua progressão, além de quaisquer efeitos adversos associados ao fármaco.

A eliminação do fármaco é, tipicamente, o resultado da atividade metabólica sobre o fármaco e sua subsequente excreção do organismo. A atividade metabólica pode ocorrer no suprimento vascular e/ou nos compartimentos celulares ou órgãos. O fígado é o principal local de metabolismo de fármacos. O processo metabólico pode ser categorizado em reações sintéticas e não sintéticas. Nas reações não sintéticas, o fármaco é alterado quimicamente por oxidação, redução, hidrólise ou qualquer combinação desses processos. Esses processos são coletivamente chamados de reações de

fase I.

Nas reações de fase II, também conhecidas como reações sintéticas ou de conjugação, o fármaco original, ou seus metabolitos intermediários, são combinados com substratos endógenos para produzir um produto por adição ou conjugação. Os metabolitos formados nas reações sintéticas são, tipicamente, mais polares e biologicamente inativos. Como resultado, esses metabolitos são mais facilmente excretados pelos rins (na urina) ou pelo fígado (na bile). As reações sintéticas incluem glucuronidação, conjugação de aminoácido, acetilação, sulfoconjugação e metilação.

Mais de 90% da dose de cisaprida é metabolizada por N-desalquilação oxidativa no nitrogênio da piperidina, ou por hidroxilação aromática que ocorre nos anéis de 4-fluorofenóxi ou benzamida.

Descobriu-se que a administração de cisaprida a seres humanos causa sérios efeitos adversos, que incluem doenças do SNC, aumento da pressão sistólica, interações com outros fármacos, diarreia e cólica abdominal. Além disso, foi relatado que a administração intravenosa de cisaprida provoca efeitos adversos adicionais não experimentados após a administração oral de cisaprida (Stacher et al. [1987] Digestive Diseases and Sciences 32(11):1223-1230). Acredita-se que esses efeitos adversos são causados pelos metabolitos resultantes da desalquilação oxidativa ou da hidroxilação aromática dos compostos, que ocorre no sistema de destoxificação do citocromo P450. A cisaprida está ainda sujeita a várias interações indesejáveis com outros fármacos que também são resultado do metabolismo pelo sistema do citocromo P450.

Entre julho de 1993 e dezembro de 1999, a cisaprida (PROPULSID, Janssen Pharmaceutica Products, L.P.) foi, de acordo com as informações disponíveis, associada a pelo menos 341 arritmias cardíacas graves. Essas arritmias incluem taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, torsades de pointes e prolongação de QT. Oitenta (80) mortes foram informadas. Como resultado desses efeitos adversos, o produto foi espontaneamente retirado do mercado nos Estados Unidos; contudo, o fármaco está disponível através de um programa experimental de acesso limitado.

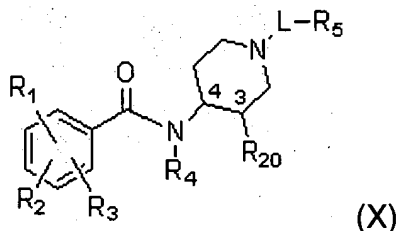
A segurança dos agonistas do receptor 5HT₄ com atividade pro-cinética gastrointestinal (GI) foi limitada por causa dos efeitos cardíacos (prolongação dos intervalos QTc, taquicardia, torsades de pointes) e das interações medicamentosas adversas devido ao metabolismo hepático do citocromo P-450. Um agente pró-cinético GI dessa classe que não tenha essa desvantagem será muito valioso em várias áreas terapêuticas, incluindo a doença do refluxo gastroesofágico (GERD) e doenças relacionadas ao esvaziamento gástrico. Certos derivados da cisaprida foram descritos na Patente norte-americana nº 6.552.046 e WO 01/093849 (incorporadas a este documento por referência, em todos os seus termos); contudo, outros compostos, com ainda mais propriedades benéficas, seriam desejáveis.

Está sendo constatado que certos estereoisômeros com estrutura esterificada e/ou funcional equivalente à da cisaprida têm propriedades distintas e particularmente benéficas.

15 BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos e processos para criação de compostos e composições de fórmula (X), assim como os intermediários para preparo dos compostos de fórmula (X), para o tratamento seguro e eficiente de várias doenças gastrointestinais incluindo, a título de exemplo, gastroparesia, refluxo gastroesofágico e condições afins. Os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento de várias condições envolvendo o sistema nervoso central.

Os compostos da invenção compreendem compostos de fórmula (X):



e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde as ligações nas posições 3 e 4 são cis, uma em relação à outra; L é -(alquila C₁-C₆)- (em um aspecto, -(alquila C₃-C₅)-), -(alquila C₁-C₆)-C(O)-, ou -C(O)-(alquila C₁-C₆)-, onde cada um dos grupos alquila é

opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos que são, independentemente, halogênio, alcóxi C₁-C₄ ou OH e onde um carbono na porção alquila de L pode ser substituído por -N(R₉)-;

R₁ é um halogênio;

5 R₂ é amino, NH(alquila C₁-C₄) ou N(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄);

R₃ é OH ou um alcóxi C₁-C₄;

R₄ é H ou metila; e

R₅ é -O-cicloalquila C₃-C₈, -O-heterocicloalquila, heterocicloalquila, arila, -O-arila, -N(R₉)-(alquila C₀-C₆)-C(O)-arila, ou -N(R₉)-alquila C₀-C₆-arila, -O-heteroarila, -N(R₉)-C₁-C₆(O)-heteroarila ou -N(R₉)-alquila C₀-C₆-heteroarila, onde cada um dos grupos cíclicos é não substituído, ou é substituído em uma ou mais posições possíveis por alquila C₁-C₆,

alcóxi C₁-C₆, halogênio, haloalquila C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, hidroxila, hidróxi-alquila C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), -(alquila C₀-C₆)-C(O)R₁₁ ou -O-(alquila C₀-C₆)-C(O)R₁₁, metilsulfona, C₀-C₆-sulfonamida ou NO₂, onde

R₉, em cada ocorrência, é independentemente H ou uma alquila C₁-C₄;

R₁₁ é uma alquila C₁-C₆, OH, ou

20 R₁₁ é um alcóxi C₁-C₆, opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos que são, independentemente, alcóxi C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), -(alquila C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquila, -O-heterocicloalquila, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarila ou heteroarila, onde

os grupos heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidróxi-alquila C₁-C₆, alcóxicarbonila C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

o grupo heteroarila é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidróxi-alquila C₁-C₆, alcóxicarbonila C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃; ou

R₁₁ é -O-heterocicloalquila, onde a heterocicloalquila é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos que são, independentemente, ha-

logênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidróxi-alquila C₁-C₆, alcoxicarbonila C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃; e

R₂₀ é um alcóxi C₁-C₆ (preferivelmente alcóxi C₁-C₄, mais preferivelmente metóxi), ou OH.

- 5 A invenção também inclui composições que compreendem ao menos um composto de fórmula (X) criado através dos métodos e/ou processos da invenção, e ao menos um excipiente, adjuvante, veículo ou solvente farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula (X) sintetizados através dos métodos e/ou processos da invenção são úteis no tratamento ou prevenção da doença do refluxo gastroesofágico e reduzem substancialmente os efeitos adversos associados à administração da cisaprida. Esses efeitos adversos incluem, mas não estão limitados a, diarreia, cólica abdominal e elevação da pressão sanguínea e da frequência cardíaca.

- 15 Adicionalmente, os compostos e composições sintetizados através dos métodos e/ou processos da invenção são úteis no tratamento de emese e outras condições, incluindo, mas não limitados a, dispepsia, gastroparesia, constipação, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal. Como vantagem adicional, os efeitos adversos associados à administração da cisaprida são também reduzidos nestes métodos de tratamento.

Vantajosamente, os compostos sintetizados através dos métodos e/ou processos da presente invenção são ligantes para o receptor 5HT₄ e, assim, podem ser usados para tratar condições intermediadas por esse receptor. Esses receptores estão localizados em várias áreas do sistema nervoso central e a regulação desses receptores pode ser usada para causar as regulações desejadas do SNC.

- 25 Vantajosamente, os compostos sintetizados através dos métodos e/ou processos da presente invenção para fornecimento de compostos estereoisoméricos normalmente contêm uma porção éster que não reduz a capacidade desses compostos de oferecer uma vantagem terapêutica, mas que os torna mais suscetíveis à degradação por esterase sérica e/ou citosólica, evitando assim o sistema de destoxificação do citocromo P450, associ-

ado a efeitos adversos causados pela cisaprida, e reduzindo a incidência de tais eventos adversos.

A presente invenção fornece ainda métodos de tratamento que consistem na administração de compostos de fórmula (X) sintetizados através dos métodos e/ou processos da invenção em quantidades terapêutica-
5 mente eficientes a indivíduos com necessidade de tratamento para doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, constipação, íleo pós-operatório, pseudo-obstrução intestinal e condições afins.

Vantajosamente, os compostos terapêuticos sintetizados através dos métodos e/ou processos da presente invenção são estáveis na armaze-
10 nagem e proporcionam um metabolismo mais seguro dos fármacos, quando comparado a outros fármacos; portanto, os compostos da presente invenção podem ser usados com uma menor incidência de efeitos colaterais e toxicidade.

Em um aspecto adicional, a presente invenção pertence aos produtos de decomposição (preferivelmente produtos de decomposição metabólica) que são formados quando os compostos terapêuticos sintetizados através dos métodos e/ou processos da presente invenção sofrem a ação de esterases. Esses produtos de decomposição podem ser usados conforme
15 descrito neste documento para monitorar a eliminação dos compostos terapêuticos do paciente.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 é um gráfico que representa as Curvas de concentração-resposta para Agonismo ao Receptor 5-HT₄ de ATI-7505, serotonina,
25 cisaprida e ATI-7500.

A figura 2 é um gráfico que representa o esvaziamento gástrico em cães alimentados. Os dados demonstrados são normalizados para os tempos médios de controle do veículo dos valores de retorno da MMC. Os valores representam + EPM de 5 cães. *p < 0,05 versus controles do veículo.
30 lo.

A figura 3 é um gráfico que representa o metabolismo de ATI-7505 e ATI-7500, com e sem NADPH, cofator dependente de CYP450. Os

espaços mostram a concentração média e SD μM de ATI-7505 e ATI-7500. ATI-7505 (2 μM) foi incubado com proteína microssômica humana (1 mg), na presença ou ausência de sistema regenerador NADPH (cofator).

APRESENTAÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde.

R_5 é -O-cicloalquila C_3 - C_8 , -O-heterocicloalquila, heterocicloalquila, onde o grupo heterocicloalquila é selecionado de piperidinila, piperazinila, 10 pirrolidinila, aza-biciclo-octila, em algumas modalidades aza-biciclo-[2,2,2]-octila, aza-biciclo-3,2,1-octila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, indolinila, morfolinila, tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila e imidazolidinila, -O-arila, - $N(R_9)$ -C(O)-arila ou - $N(R_9)$ -alquila C_0 - C_6 -arila, onde cada um dos grupos cíclicos não é substituído, ou é substituído em uma ou mais posições possíveis por alquila C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_6 , halogênio, haloalquila C_1 - C_6 , haloalcóxi 15 C_1 - C_6 , hidroxila, hidróxi-alquila C_1 - C_4 , amino, -NH(alquila C_1 - C_6), -N(alquila C_1 - C_6)(alquila C_1 - C_6), -C(O) R_{11} ou NO_2 , onde

R_9 , em cada ocorrência, é independentemente H ou alquila C_1 - C_4 ; e

20 R_{11} é uma alquila C_1 - C_6 , OH, ou

R_{11} é um alcóxi C_1 - C_6 , opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos que são, independentemente, alcóxi C_1 - C_4 , amino, -NH(alquila C_1 - C_6), -N(alquila C_1 - C_6)(alquila C_1 - C_6), -C(O) $N(R_9)$ -heterocicloalquila, heterocicloalquila ou heteroarila, onde

25 o grupo heterocicloalquila é selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, aza-biciclo-octila, em certas modalidades aza-biciclo-2,2,2-octila, aza-biciclo-3,2,1-octila, aza-biciclo-nonila e aza-biciclo-decila, onde os grupos heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C_1 - C_6 , alcóxi C_1 - C_6 , hidróxi, hidróxi-alquila C_1 - C_6 , alcóxicarbonila C_1 - C_6 , - CO_2H , CF_3 30 ou OCF_3 ,

o grupo heteroarila é selecionado de piridila, pirimidila, quinolini-

la, isoquinolinila e indolila, no qual os grupos heteroarila são opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidróxi-alquila C₁-C₆, alcóxicarbonila C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃; ou

- 5 R₁₁ é uma -O-heterocicloalquila, onde a heterocicloalquila é selecionada de piperidinila, pirrolidinila, imidazolidinila, morfolinila, aza-biciclo-octila, em certas modalidades aza-biciclo-[2,2,2]-octila, aza-biciclo-[3,2,1]-octila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila e tetrahidrofuranila, e onde cada grupo heterocicloalquila é opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos
- 10 que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidróxi-alquila C₁-C₆, alcóxicarbonila C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃.

- Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R₁ é
- 15 cloro.

- Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R₂ é amino.

- 20 Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R₃ é metóxi.

- Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R₄ é H ou metila.
- 25 dos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R₄ é H ou metila.

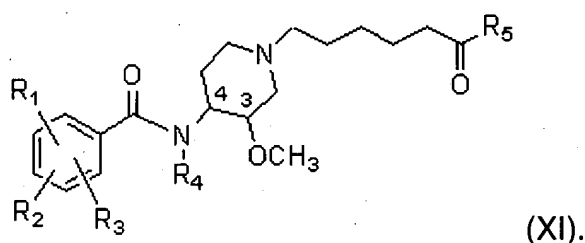
- Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R₁ é cloro, R₂ é amino, R₃ é metóxi, e R₄ é H ou metila.
- 30 intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R₁ é cloro, R₂ é amino, R₃ é metóxi, e R₄ é H ou metila.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece méto-

dos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde R_1 é cloro, R_2 é amino, R_3 é metóxi, e R_4 é H, e L é $-(\text{alquila } C_4-C_6)-C(O)-$.

5 Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (X), onde são combinados dois ou mais aspectos entre os descritos anteriormente.

10 Em outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XI), que são compostos de fórmula (X) nos quais L é $-(CH_2)_5-C(O)-$:



Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XI), onde R_1 é cloro, R_2 é amino, R_3 é metóxi, e R_4 é H ou metila.

15 Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XI), onde R_5 é $-O-$ heterocicloalquila, na qual o grupo heterocicloalquila é selecionado de aza-biciclo-octila, em certas modalidades 1-aza-biciclo-[2,2,2]-oct-3-ila ou 8-aza-biciclo-[3,2,1]-oct-3-ila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, onde o nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila; e R_4 é H ou metila.

20

Em ainda outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XI), onde R_5 é $-O-$ heterocicloalquila, no qual o grupo heterocicloalquila é selecionado de piperidinila, piperazinila ou pirrolidinila, cada um deles não substituído, ou substituído em uma ou duas posições por grupos que são, independentemente,

25

alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, halogênio, haloalquila C₁-C₄ (em um aspecto, CF₃), haloalcóxi C₁-C₄ (em um aspecto OCF₃), hidroxila, hidroxi-alquila C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₄), -N(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄), -(alquila C₁-C₆)-C(O)R₁₁ ou NO₂; e R₄ é H ou metila.

5 Em ainda outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XI), onde R₅ é -O-heterocicloalquila, no qual o grupo heterocicloalquila é selecionado de indolinila, morfolinila, tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila, e imidazolidinila, cada
10 um deles não substituído, ou substituído em uma ou duas posições por grupos que são, independentemente, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, halogênio, haloalquila C₁-C₄ (em um aspecto, CF₃), haloalcóxi C₁-C₄ (em um aspecto OCF₃), hidroxila, hidroxi-alquila C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₄), -N(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄), -(alquila C₀-C₆)-C(O)R₁₁ ou NO₂; e R₄ é H ou metila.

15 Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XI), onde R₅ é -O-fenila, N(R₉)-(alquila C₀-C₆)-C(O)-fenila ou -N(R₉)-alquila C₀-C₄-fenila, nos quais o grupo fenila é substituído por um ou dois grupos que são, independentemente,
20 alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, halogênio, haloalquila C₁-C₄ (em um aspecto, CF₃), haloalcóxi C₁-C₄ (em um aspecto OCF₃), hidroxila, hidroxi-alquila C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₄), -N(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄), -(alquila C₀-C₆)-C(O)R₁₁ ou NO₂; e R₄ e R₉ são, independentemente, H ou metila.

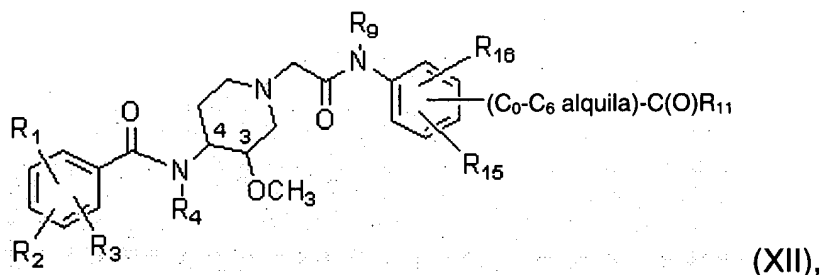
 Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos da fórmula (XI), onde R₄
25 é H.

 Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (X), onde R₁₁ é alcóxi C₁-C₆, opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos que são, independentemente,
30 alcóxi C₁-C₆, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), -

(alquila C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquila, ou heterocicloalquila no qual o grupo de heterocicloalquila é selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, e morfolinila, onde os grupos de heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidroxialquila C₁-C₆, alcóxicarbonila C₁-C₆, CO₂H, CF₃ ou OCF₃.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XI), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XI), onde são combinados dois ou mais aspectos entre os descritos anteriormente.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XII), isto é, compostos de fórmula (X) da seguinte fórmula, assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XII):



onde R₁₅ é H, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, halogênio, haloalquila C₁-C₆ (em um aspecto CF₃), haloalcóxi C₁-C₆ (em um aspecto OCF₃), hidroxila, hidróxi-alquila C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida-C₀-C₆ ou NO₂, e R₁₆ é H ou -O-(alquila C₀-C₆)-C(O)R₁₁. Em outro aspecto, R₁₅ é H.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XII), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XII), onde R₄ e R₉ são, independentemente, H ou metila e R₁₁ é OH.

Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XII), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XII), onde R₄ e R₉ são, independentemente, H ou metila e R₁₁ é alcóxi C₁-C₆, opcionalmente substi-

tuídos por 1 ou 2 grupos que são, independentemente, alcóxi C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), -(alquila C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquila, ou heterocicloalquila no qual o grupo de heterocicloalquila é selecionado de aza-biciclo-octila, em algumas modalidades

5 1-aza-biciclo [2,2,2]oct-3-ila ou 8-aza-biciclo [3,2,1]oct-3-ila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, onde nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, e morfolinila, onde os grupos heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidroxialquila C₁-C₆, alcóxicarbonila C₁-C₆, CO₂H, CF₃ ou OCF₃, e R₄ e R₉ são independentemente H ou metila. Em outro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são os definidos anteriormente, e R₁₅ é H, R₁ é cloro, R₂ é amino e R₃ é metóxi.

Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XII), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XII), onde R₄ e R₉ são independentemente H ou metila e R₁₁ é alcóxi C₁-C₆, opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos que são, independentemente, alcóxi C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), ou heteroarila no qual o

20 grupo de heteroarila é selecionado de piridila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, e indolila, onde os grupos de heteroarila são opcionalmente substituídos por 1, 2, ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidroxialquila C₁-C₆, alcóxicarbonila C₁-C₆, CO₂H, CF₃ ou OCF₃; e R₄ e R₉ são independentemente H ou metila. Em outro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são os definidos anteriormente, e R₁₅ é H, R₁ é cloro, R₂ é amino e R₃ é metóxi.

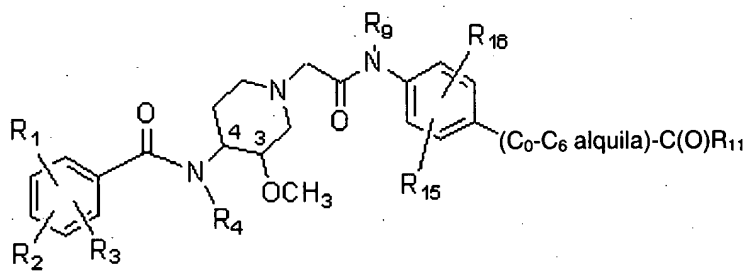
Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XII), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XII), onde ao

30 menos um entre R₄ e R₉ é H.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de Fórmula (XII), assim co-

mo intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XII), onde são combinados dois ou mais aspectos entre os descritos anteriormente.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XIII), isto é, compostos de fórmula (X) da seguinte fórmula, assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XIII):



onde R_{15} é H, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , halogênio, haloalquila C_1-C_6 (em um aspecto CF_3), haloalcóxi C_1-C_6 (em um aspecto OCF_3), hidroxila, hidróxi-alquila C_1-C_4 , amino, $-NH(\text{alquila } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquila } C_1-C_6)(\text{alquila } C_1-C_6)$ ou metilsulfona, sulfonamida- C_0-C_6 ou NO_2 , e R_{16} é H ou $-O-(\text{alquila } C_0-C_6)-C(O)R_{11}$. Em outro aspecto, R_{15} é H.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XIII), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XIII), onde R_4 e R_9 são independentemente H ou metila, e R_{11} é OH, alcóxi C_1-C_4 (em outro aspecto, alcóxi C_1-C_3), ou alcóxi C_1-C_2 -alcóxi C_1-C_3 . Em outro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são os definidos anteriormente, e R_1 é cloro, R_2 é amino e R_3 é metóxi.

Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XIII), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XIII), onde R_4 e R_9 são independentemente H ou metila, e R_{11} é alcóxi C_1-C_4 , substituído por amino, $-NH(\text{alquila } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquila } C_1-C_6)(\text{alquila } C_1-C_6)$, aza-biciclo-octila, em algumas modalidades 1-aza-biciclo [2,2,2]oct-3-ila ou 8-aza-biciclo [3,2,1]oct-3-ila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, onde nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila, e R_4 é H ou metila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piridila ou $-(\text{alquila } C_0-C_6)-C(O)NH\text{-pirid-4-ila}$. Em outro

aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são os definidos anteriormente, e R₁ é cloro, R₂ é amino e R₃ é metóxi.

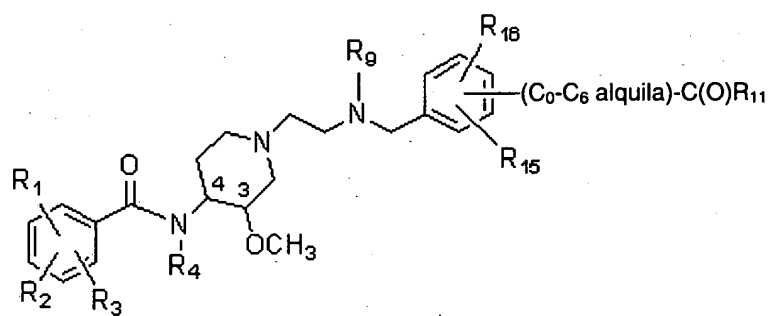
5 Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XIII), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XIII), onde R₄ e R₉ são, independentemente, H ou metila e R₁₁ é alcóxi C₁-C₄, substituído por amino, -NH(alquila C₁-C₆), ou N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆). Em outro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são os definidos anteriormente, e R₁ é cloro, R₂ é amino e R₃ é metóxi.

10 Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XIII), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XIII), onde R₄ e R₉ são, independentemente, H ou metila e R₁₁ é alcóxi C₁-C₄, substituído por pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piridila, ou -(alquila C₀-C₆)-
15 C(O)NH pirid-4-ila. Em outro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são os definidos anteriormente, e R₁ é cloro, R₂ é amino e R₃ é metóxi.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XIII), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XIII), onde
20 ao menos um entre R₄ e R₉ é H.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos da Fórmula (XIII), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos da fórmula (XIII), onde são combinados dois ou mais aspectos entre os descritos anteriormente.
25

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XIV), isto é, compostos de fórmula (X) da seguinte fórmula, assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XIV):



onde R_{15} é H, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , halogênio, haloalquila C_1-C_6 (em um aspecto CF_3), haloalcóxi C_1-C_6 (em um aspecto OCF_3), hidroxila, hidróxi-alquila C_1-C_4 , amino, $-NH(\text{alquila } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquila } C_1-C_6)(\text{alquila } C_1-C_6)$, metilsulfona, sulfonamida- C_0-C_6 ou NO_2 , e R_{16} é H ou $-O-(\text{alquila } C_0-C_6)-C(O)R_{11}$. Em outro aspecto, R_{15} é H.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XIV), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XIV), onde R_4 e R_9 são, independentemente, H ou metila e R_{11} é OH, alcóxi C_1-C_4 (em outro aspecto alcóxi C_1-C_3) ou alcóxi C_1-C_2 alcóxi C_1-C_3 . Em outro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são os definidos anteriormente, e R_1 é cloro, R_2 é amino e R_3 é metóxi. Em mais outro aspecto, ao menos um, dentre R_4 e R_9 , é H.

Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XIV), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XIV), onde R_4 e R_9 são independentemente H ou metila, e R_{11} é alcóxi C_1-C_4 , substituído por amino, $-NH(\text{alquila } C_1-C_6)$, $-N(\text{alquila } C_1-C_6)(\text{alquila } C_1-C_6)$, aza-biciclo-octila, em algumas modalidades 1-aza-biciclo [2,2,2]oct-3-ila ou 8-aza-biciclo [3,2,1]oct-3-ila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, onde nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila, e R_4 é H ou metila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piridila ou $-(\text{alquila } C_0-C_6)-C(O)NH\text{-pirid-4-ila}$. Em outro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são os definidos anteriormente, e R_1 é cloro, R_2 é amino e R_3 é metóxi.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XIV), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XIV),

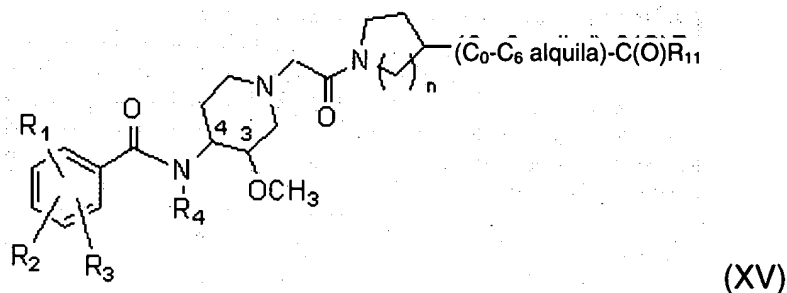
onde R₄ e R₉ são, independentemente, H ou metila e R₁₁ é alcóxi C₁-C₄, substituído por amino, -NH(alquila C₁-C₆), ou N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆). Em outro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são os definidos anteriormente, e R₁ é cloro, R₂ é amino e R₃ é metóxi.

5 Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XIV), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XIV), onde R₄ e R₉ são, independentemente, H ou metila e R₁₁ é alcóxi C₁-C₄, substituído por pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piridila, ou -(alquila C₀-
10 C₆)-C(O)NH NH-pirid-4-ila. Em outro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são os definidos anteriormente, e R₁ é cloro, R₂ é amino e R₃ é metóxi.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XIV), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XIV), onde ao menos um entre R_4 e R_9 é H.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos da Fórmula (XIV), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos da fórmula (XIV), onde são combinados dois ou mais aspectos entre os descritos anteriormente.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XV), isto é, compostos de fórmula (X) da seguinte fórmula, assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XV):



25 na qual n tem valor igual a 1 ou 2.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XV), assim co-

mo intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XV), onde R_4 é H ou metila e R_{11} é OH, alcóxi C_1-C_4 (em outro aspecto alcóxi C_1-C_3) ou alcóxi C_1-C_2 alcóxi C_1-C_3 . Em outro aspecto, R_4 , R_{11} são os definidos anteriormente, e R_1 é cloro, R_2 é amino e R_3 é metóxi. Em mais outro aspecto, ao menos um, dentre R_4 e R_9 , é H.

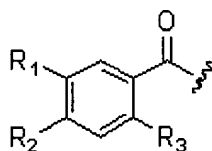
Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XV), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XV), onde R_4 e R_9 são independentemente H ou metila, e R_{11} é alcóxi C_1-C_4 , substituído por amino, -NH(alquila C_1-C_6), -N(alquila C_1-C_6)(alquila C_1-C_6), aza-biciclo-octila, em algumas modalidades 1-aza-biciclo [2,2,2]oct-3-ila ou 8-aza-biciclo [3,2,1]oct-3-ila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, onde nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila, e R_4 é H ou metila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piridila ou -C(O)NH-pirid-4-ila. Em outro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são os definidos anteriormente, e R_1 é cloro, R_2 é amino e R_3 é metóxi.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos de fórmula (XV), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos de fórmula (XV), onde R_4 e R_9 são, independentemente, H ou metila e R_{11} é alcóxi C_1-C_4 , substituído por amino, -NH(alquila C_1-C_6), ou N(alquila C_1-C_6)(alquila C_1-C_6). Em outro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são os definidos anteriormente, e R_1 é cloro, R_2 é amino e R_3 é metóxi.

Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (XV), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (XV), onde R_4 é H ou metila, e R_{11} é alcóxi C_1-C_4 , substituído por aza-biciclo-octila, em algumas modalidades 1-aza-biciclo [2,2,2]oct-3-ila ou 8-aza-biciclo [3,2,1]oct-3-ila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, onde nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila, e R_4 é H ou metila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piridila ou -(alquila C_0-C_6)-C(O)NH-pirid-4-ila). Em outro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são como definidos anteriormente, e R_1 é cloro, R_2 é amino e R_3 é metóxi.

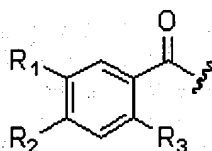
Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese dos compostos da Fórmula (XV), assim como intermediários úteis na preparação dos compostos da fórmula (XV), onde são combinados dois ou mais aspectos entre os descritos anteriormente.

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos, assim como intermediários úteis na preparação de compostos, de acordo com quaisquer das fórmulas (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) ou (XV), nos quais R_1 , R_2 e R_3 são orientados no anel fenílico como segue:



Em outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos, bem como intermediários úteis na preparação de compostos, de acordo com quaisquer das fórmulas (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) ou (XV), nos quais a ligação 3 tem configuração "S", enquanto a ligação 4 tem configuração "R".

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos, assim como intermediários úteis na preparação de compostos, de acordo com quaisquer das fórmulas (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) ou (XV), nos quais R_1 , R_2 e R_3 são orientados no anel fenílico como segue:

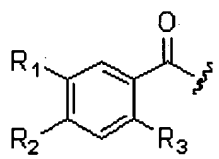


e a ligação 3 tem configuração "S", enquanto a ligação 4 tem configuração "R".

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos, bem como intermediários úteis na preparação de compostos, de acordo com quaisquer das fórmulas (X), (XI), (XII), (XIII),

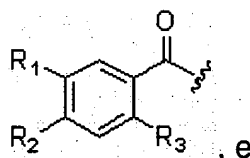
(XIV) ou (XV), nos quais a ligação 3 tem configuração "R", enquanto a ligação 4 tem configuração "S".

Em outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos, assim como intermediários úteis na preparação de compostos, de acordo com quaisquer das fórmulas (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) ou (XV), nos quais R_1 , R_2 e R_3 são orientados no anel fenílico como segue:



e a ligação 3 tem configuração "R", enquanto a ligação 4 tem configuração "S".

Em mais outro aspecto, a invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos, bem como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (X), nos quais R_1 é cloro; R_2 é amino; R_3 é metóxi; R_4 é H, e R_1 , R_2 e R_3 têm a seguinte orientação no anel fenílico:



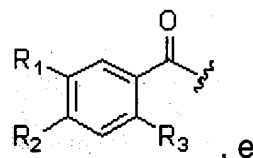
L é uma -(alquila C_3 - C_5)- onde um carbono pode ser substituído por - $N(R_9)$ -, ou -(alquila C_2 - C_6)- $C(O)$ -. Em mais um aspecto, R_1 , R_2 e R_3 são definidos e orientados no anel fenílico como descrito anteriormente, R_4 segue a definição anterior e R_5 é -O-heterocicloalquila, onde o grupo heterocicloalquila é selecionado de aza-biciclo-octila, em certas modalidades 1-aza-biciclo [2,2,2]-oct-3-ila ou 8-aza-biciclo[3,2,1]-oct-3-ila, aza-biciclo-nonila, aza-biciclo-decila, onde o nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila, piperidinila, piperazinila e pirrolidinila, nos quais os grupos piperidinila, piperazinila e pirrolidinila não são substituídos, ou são substituídos em uma ou duas posições por grupos que são, independentemente, alquila C_1 - C_4 , alcóxi C_1 - C_4 , halogênio, haloalquila C_1 - C_4 , haloalcóxi C_1 - C_4 , hidroxila, hidróxi-alquila C_1 - C_4 , amino, - NH (alquila C_1 - C_4), - N (alquila C_1 -

C_4)(alquila C_1-C_4), $-(alquila C_0-C_6)-C(O)R_{11}$ ou NO_2 , onde

R_{11} é um alcóxi C_1-C_6 , opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos que são, independentemente, alcóxi C_1-C_4 , amino, $-NH(alquila C_1-C_6)$, $-N(alquila C_1-C_6)(alquila C_1-C_6)$, $-(alquila C_0-C_6)-C(O)N(R_9)$ -heterocicloalquila ou heterocicloalquila, onde o grupo heterocicloalquila é selecionado de azabicyclo-octila, em certas modalidades 1-aza-bicyclo-[2,2,2]-oct-3-ila ou 8-azabicyclo-[3,2,1]-oct-3-ila, aza-bicyclo-nonila, aza-bicyclo-decila, onde o nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila, e R_4 é H ou metila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, nos quais os grupos heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , hidróxi, hidróxi-alquila C_1-C_6 , alcoxicarbonila C_1-C_6 , $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 .

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos, assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (X), onde

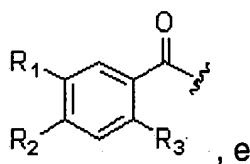
R_1 é cloro; R_2 é amino; R_3 é metóxi; R_4 é H, e R_1 , R_2 e R_3 têm a seguinte orientação no anel fenílico:



L é uma $-(alquila C_3-C_5)-$ onde um carbono pode ser substituído por $-N(R_9)-$, ou $-(alquila C_2-C_6)-C(O)-$. Em mais um aspecto, R_1 , R_2 e R_3 são definidos e orientados no anel fenílico como descrito anteriormente, R_4 segue a definição anterior e R_5 é heterocicloalquila, que é selecionada de azabicyclo-octila, em certas modalidades 1-aza-bicyclo-[2,2,2]-oct-3-ila ou 8-azabicyclo-[3,2,1]-oct-3-ila, aza-bicyclo-nonila, aza-bicyclo-decila, onde o nitrogênio aza é opcionalmente substituído por metila ou etila.

Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos de fórmula (X), assim como intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula (X), onde

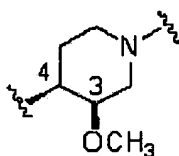
R_1 é cloro; R_2 é amino; R_3 é metóxi; R_4 é H, e R_1 , R_2 e R_3 têm a seguinte orientação no anel fenílico:



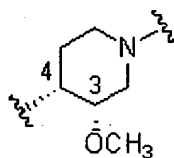
- L é uma -(alquila C₃-C₅)- onde um carbono pode ser substituído por -N(R₉)-, ou -(alquila C₂-C₆)-C(O)-. Em mais um aspecto, R₁, R₂ e R₃ são definidos e orientados no anel fenílico como descrito anteriormente, R₄ segue a definição anterior e R₅ é -N(R₉)-alquila C₀-C₄-arila ou -N(R₉)-(alquila C₀-C₆)-C(O)-arila, onde o grupo arila não é substituído, ou é substituído em uma ou mais posições possíveis por alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, halogênio, haloalquila C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, hidroxila, hidroxialquila, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), -(alquila C₀-C₆)-C(O)R₁₁ ou NO₂. Em mais outro aspecto, o grupo arila é uma fenila substituída por -
- 5 (alquila C₀-C₆)-C(O)R₁₁ e opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, halogênio, CF₃, OCF₃, hidroxila, hidroxialquila, amino, -NH(alquila C₁-C₄), -N(alquila C₁-C₄)(alquila C₁-C₄) ou NO₂, onde
- 10

- R₁₁ é um alcóxi C₁-C₆, opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos que são, independentemente, alcóxi C₁-C₄, amino, -NH(alquila C₁-C₆), -N(alquila C₁-C₆)(alquila C₁-C₆), -(alquila C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquila ou heterocicloalquila, onde o grupo heterocicloalquila é selecionado de pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila, nos quais os grupos heterocicloalquila são opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 grupos que são, independentemente, halogênio, alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, hidróxi, hidroxialquila C₁-C₆, alcoxycarbonila C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃. Em um aspecto o grupo -(C₀-C₆ alquil)-C(O)R₁₁ está ligado à posição 4 do anel fenílico.
- 15
- 20

- Em mais outro aspecto, a orientação das ligações 3 e 4 de um composto, feitas de acordo com métodos e/ou processos da invenção, é a seguinte:
- 25



Em mais outro aspecto, a orientação das ligações 3 e 4 de um composto, feitas de acordo com métodos e/ou processos da invenção, é a seguinte:



A invenção oferece ainda métodos para tratamento de emese,
 5 dispepsia, gastroparesia, constipação, pseudo-obstrução intestinal, refluxo gastroesofágico ou íleo pós-operatório, que consistem na administração de uma quantidade terapeuticamente eficiente de um composto ou sal, de acordo com a fórmula (X), sintetizado de acordo com os métodos e/ou processos da invenção, a um paciente com necessidade de tal tratamento.

10 A presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos que são mais suscetíveis à degradação por esterase sérica e/ou citosólica que a cisaprida, evitando assim os efeitos adversos associados ao metabolismo pelo citocromo P450.

Vantajosamente, os compostos terapêuticos sintetizados de a-
 15 cordo com os métodos e/ou processos da presente invenção são estáveis na armazenagem, mas têm meia-vida relativamente curta no ambiente fisiológico; assim sendo, os compostos da presente invenção podem ser usados com uma menor incidência de efeitos colaterais e toxicidade.

Em um aspecto preferível da presente invenção, são fornecidos
 20 compostos estereoisoméricos terapêuticos sintetizados de acordo com os métodos e/ou processos da presente invenção, úteis no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico e que contêm um grupo éster, que é suscetível à degradação por esterase, decompondo assim o composto e facilitando sua remoção eficiente do indivíduo sob tratamento. Em um aspecto preferível, os
 25 compostos estereoisoméricos terapêuticos são metabolizados pelo sistema de destoxificação de fármaco da Fase I.

Um aspecto adicional da presente invenção está relacionado aos produtos de decomposição (preferivelmente produtos de decomposição metabólica, isto é, metabolitos, geralmente ácidos dos ésteres originais) que

são formados quando os compostos terapêuticos sintetizados de acordo com os métodos e/ou processos da presente invenção sofrem a ação de esterases. A presença desses produtos de decomposição na urina ou no soro pode ser usada para monitorar a taxa de eliminação dos compostos terapêuticos do paciente.

5 A degradação dos compostos sintetizados de acordo com os métodos e/ou processos da presente invenção por esterases é particularmente vantajosa para o metabolismo do fármaco, porque essas enzimas são distribuídas ubiquitariamente e sua atividade não é dependente da idade, 10 sexo ou estado da doença na mesma proporção que do metabolismo oxidativo hepático do fármaco.

A presente invenção fornece, ainda, métodos para tratamento de doenças, como a doença do refluxo gastroesofágico, métodos esses que consistem na administração de quantidades terapeuticamente eficientes de 15 pelo menos um equivalente estereoisomérico estrutural e/ou funcional da cisaprida a um indivíduo com necessidade de tratamento. Em um aspecto específico, a presente invenção fornece equivalentes estereoisoméricos estruturais e/ou funcionais da cisaprida e composições farmacêuticas desses compostos esterificados.

20 A presente invenção fornece, ainda, materiais e métodos para o tratamento de emese e de outros distúrbios, incluindo, mas não limitados a, dispepsia, gastroparesia, constipação e pseudo-obstrução intestinal e, ao mesmo, tempo reduz substancialmente os efeitos adversos associados à administração da cisaprida.

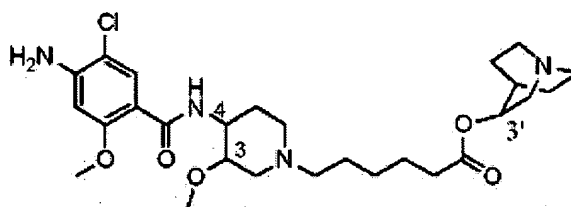
25 Em um aspecto preferível da presente invenção, são fornecidos métodos e/ou processos para síntese de compostos estereoisoméricos terapêuticos, úteis no tratamento de doença do refluxo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, constipação, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal, e que contêm um grupo éster, que sofre a ação de esterases, de- 30 compondo assim o composto, e facilitando sua remoção eficiente do indivíduo em tratamento.

A presente invenção fornece ainda métodos para síntese dos

- seus compostos exclusivos e vantajosos. Particularmente, são ensinados métodos de produção e purificação desses compostos estereoisoméricos. Os métodos para a adição dessas porções de ésteres e para a produção e purificação de estereoisômeros são bem-conhecidos dos especialistas, podendo ser realizados sem dificuldade com os métodos aqui fornecidos.

Compostos preferíveis

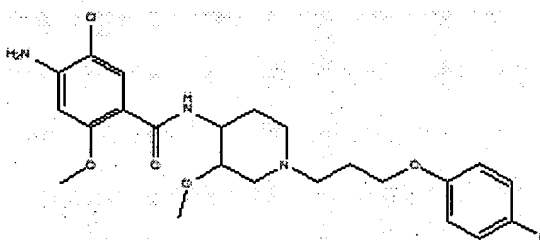
- Em ainda mais um aspecto, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de estereoisômeros isolados do Composto I, assim como intermediários úteis na preparação de estereoisômeros, que contêm três centros quirais.



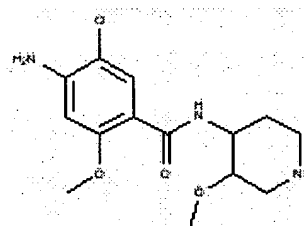
Éster de 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ila de ácido 6-[4-(-Amino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-3-metóxi-piperidin-1-ila]-hexanoíco

Composto I

- Dois dos centros quirais existem na cisaprida e na norcisaprida, e estão na configuração cis nos fármacos ativos:

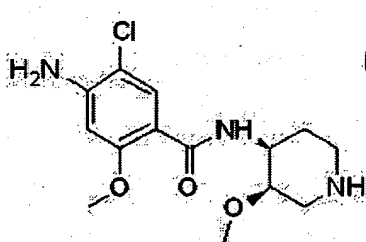


(±)-Cisaprida

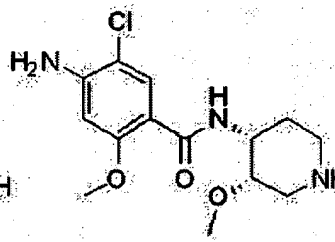


(±)-Norcisaprida

Assim, a norcisaprida farmaceuticamente ativa, por exemplo, é uma mistura racêmica dos dois enantiômeros cis:

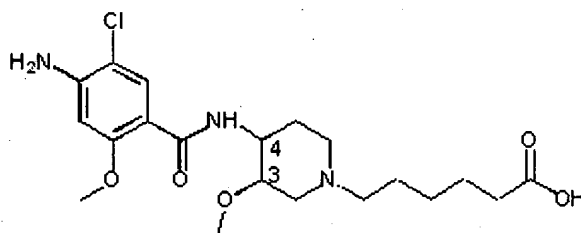


(-)-Norcisaprida



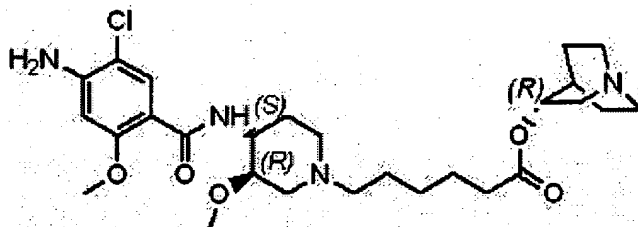
(+)-Norcisaprida

Em um aspecto, a presente invenção está especificamente relacionada ao fornecimento de métodos e/ou processos para síntese de compostos com uma configuração específica no terceiro centro quiral, na porção quinuclidinol, assim como intermediários úteis para o preparo destes compostos. Esse grupo é eliminado na conversão para o metabolito ácido aqui denominado $\pm$ Composto II:

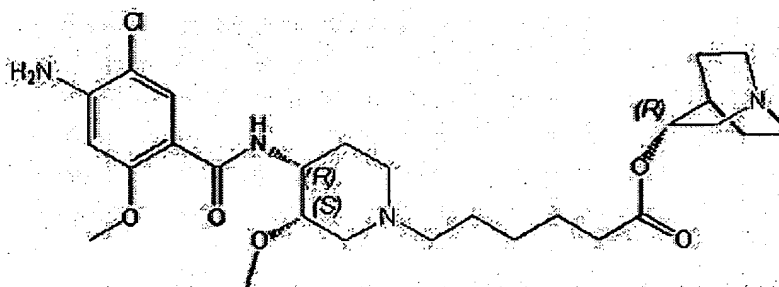


Composto II

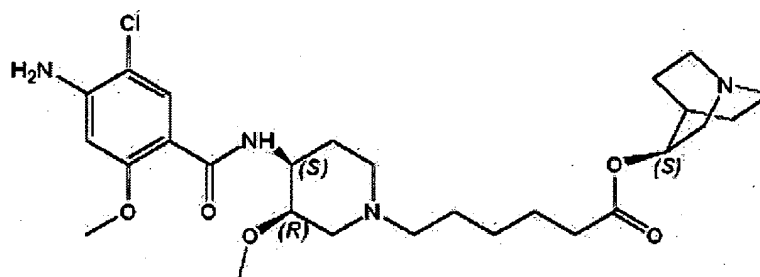
Enquanto os estereoisômeros do Composto I podem ser sintetizados através da conjugação de quinuclidinol R ou S a norcisaprida (+) ou (-), dando origem aos Compostos III, IV, V e VI, abaixo são descritos métodos preferenciais, sem o uso de uma base cisaprida.



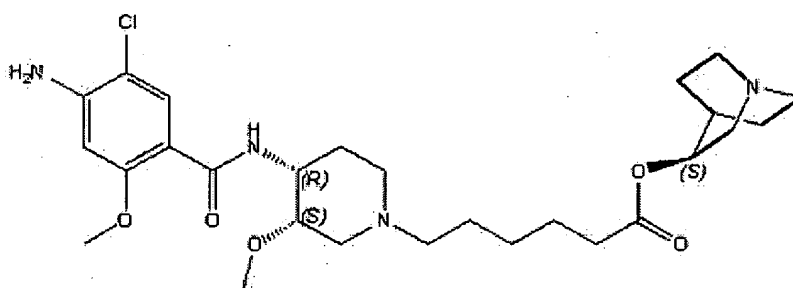
Éster de 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ila de ácido (3R,4S,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-3-metóxi-piperidin-1-ila]-hexanóico
composto III: (-)(R)-composto I



Éster de 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ila de ácido (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-3-metóxi-piperidin-1-ila]-hexanóico
composto IV: (+)(R)-composto I



Éster de 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ila de ácido (3R,4S,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-3-metóxi-piperidin-1-ila]-hexanóico
composto V: (-)(S)-composto



Éster de 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ila de ácido (3R,4S,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-3-metóxi-piperidin-1-ila]-hexanóico
composto VI: (+)(S)-composto I

Em um aspecto preferencial, a presente invenção fornece métodos e/ou processos para síntese de compostos isolados estereoisomericamente, assim como intermediários úteis no preparo destes compostos, e composições incluindo tais compostos. As formas estereoisoméricas isoladas dos compostos sintetizados de acordo com métodos e/ou processos da invenção são substancialmente livres das outras formas (isto é, em excesso estereoisomérico). Em outras palavras, as formas "R" dos compostos são substancialmente livres das formas "S" dos compostos e estão, assim, em excesso estereomérico sobre as formas "S". Já as formas "S" dos compostos são substancialmente livres das formas "R" dos compostos e estão, assim, em excesso estereomérico sobre as formas "R". Em um aspecto da invenção, as formas estereoisoméricas isoladas dos compostos sintetizados de acordo com métodos e/ou processos da invenção estão em ao menos 80% de excesso estereoisomérico. Em um aspecto preferencial da invenção, os compostos sintetizados de acordo com métodos e/ou processos da invenção

estão em ao menos 90% de excesso estereoisomérico. Em um aspecto mais preferencial da invenção, os compostos sintetizados de acordo com métodos e/ou processos da invenção estão em ao menos 95% de excesso estereoisomérico. Em um aspecto ainda mais preferencial da invenção, os compostos sintetizados de acordo com métodos e/ou processos da invenção estão em ao menos 97,5% de excesso estereoisomérico. No aspecto mais preferencial da invenção, os compostos sintetizados de acordo com métodos e/ou processos da invenção estão em ao menos 99% de excesso estereoisomérico. Similarmente, as formas “(+)” e “(-)” dos compostos são também fornecidas em excesso estereoisomérico.

Como descrito neste documento, os vários estereoisômeros sintetizados de acordo com métodos e/ou processos desta invenção têm propriedades particulares inesperadas que, vantajosamente, podem ser usadas para adaptar o tratamento a um conjunto específico de circunstâncias. Assim, compostos contendo, por exemplo, o isômero (3'R) da porção quinuclidinol do éster, isto é, os compostos III e IV, são rapidamente metabolizados por esterases no plasma humano, enquanto os compostos contendo o isômero (3'S) do quinuclidinol, isto é, os compostos V e VI, sofrem um metabolismo muito mais lento.

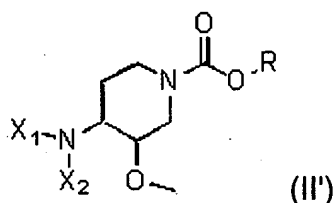
Assim, os isômeros (3'R) do composto I podem ser usados quando é preferível um tempo curto de ação, por exemplo, na estimulação da motilidade gástrica em um episódio agudo, como uma administração pulsátil a pacientes com gastroparesia aguda ou refluxo gastroesofágico agudo. Outra vantagem do metabolismo rápido por esterases para metabolitos substancialmente menos ativos, isto é, o composto II, é a probabilidade muito baixa de interações medicamentosas e toxicidade. Portanto, esses isômeros (R) de ação de curta duração podem ser usados com vantagem como formulação intravenosa no tratamento de refluxo gastroesofágico em recém-nascidos prematuros, que notoriamente não são capazes de metabolizar fármacos como os adultos, já que seu sistema CYP450 não está completamente desenvolvido. Nesses recém-nascidos, um fármaco de metabolismo rápido por outro sistema que não o CYP450, ou seja, por esterases, é uma

grande vantagem. Por outro lado, os isômeros (3'S) do composto I sintetizados de acordo com métodos e/ou processos desta invenção são mais bem-usados em situações crônicas das mesmas doenças, por exemplo na gastroparesia em pacientes diabéticos ou pacientes de câncer sob opiáceos, ou
5 no refluxo gastroesofágico crônico em pacientes que necessitam de tratamento constante.

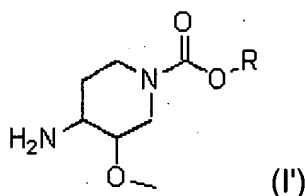
Além das diferenças em seu destino metabólico, esses isômeros separados também têm afinidades diferentes pelo receptor 5-HT₄, sugerindo assim atividades também diferentes, e portanto usos terapêuticos diferentes.
10 Assim, em uma ordem decrescente de afinidade para o receptor 5-HT₄, os isômeros podem ser classificados na seguinte ordem (em parênteses estão os valores da constante de ligação K_i): composto IV (1,4nM), composto VI (3,4nM), composto III (28nM) e composto V (72nM). Esses experimentos de ligação foram realizados com o método de deslocamento por marcação ra-
15 dioativa descrito na literatura padrão e são facilmente reproduzíveis por pessoas capacitadas no campo da biologia molecular.

Como conclusão dessas considerações: quando as posições 3 e 4 são cis, uma em relação à outra, o composto I é uma mistura de 4 isômeros, formados por 2 pares de enantiômeros. O primeiro par de enantiômeros
20 é (+)(R)-composto I e (-)(S)-composto I (compostos IV e V, respectivamente), e o segundo par de enantiômeros é (-)(R)-composto I e (+)(S)-composto I (compostos III e VI, respectivamente). Em cada par enantiomérico, cada enantiômero separado tem diferentes propriedades com relação tanto a sua taxa de hidrólise por esterases quanto à sua afinidade no receptor 5-HT₄.
25 Essas propriedades diferentes dão a eles, separadamente, usos terapêuticos vantajosos que não são similares, isto é, que são específicas para cada isômero, e que não são aplicáveis à mistura racêmica. Essas diferenças de afinidade no receptor e de taxas metabólicas não são previsíveis, nem é possível analisar essas propriedades durante o teste da mistura racêmica.

30 Outro aspecto da invenção inclui um método para síntese de um composto de fórmula II'

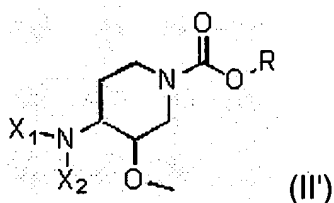


que é a conversão de um composto de fórmula (I').



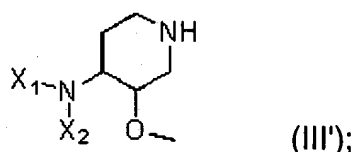
ou de seu sal em um composto de fórmula (II') ou seu sal, respectivamente, onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila), e R é alquila (C_1-C_8), preferencialmente alquila (C_1-C_4), ou, mais preferencialmente, etila. Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Os compostos da invenção compreendem compostos de fórmula II'

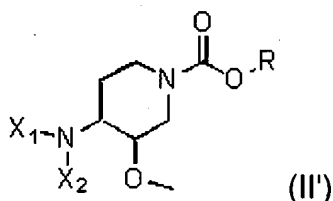


ou sais do mesmo, onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila), e R é alquila (C_1-C_8), preferencialmente alquila (C_1-C_4), ou, mais preferencialmente, etila. Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Outro aspecto da invenção inclui um método para síntese de um composto de fórmula III'

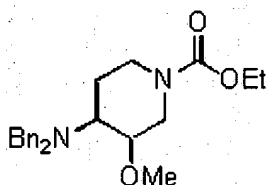


que compreende o tratamento do composto de fórmula (II')



- com um hidróxido de metal álcali ou hidreto (por exemplo, Na-OH, KOH, hidreto de sódio ou potássio, hidreto de alumínio lítio, etc.) para resultar no composto de fórmula (III'), onde X₁ é um grupo de proteção de nitrogênio e X₂ é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X₁ e X₂ são benzila), e R é alquila (C₁-C₈), preferencialmente alquila (C₁-C₄), ou, mais preferencialmente, etila. Em outra modalidade, X₁ e X₂ não são, ambos, benzila.

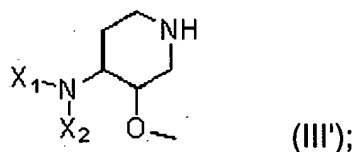
- Fomos surpreendidos com uma descoberta em experimentos com



- pois o uso de ao menos 12 equivalentes de KOH e excesso 8 vezes maior de álcool isopropílico sob refluxo na reação de hidrólise resulta em virtualmente uma conversão de 100%, sem impurezas. O uso de quantidades inferiores de KOH (por exemplo, 5 e 10 eq) resultou em conversões apenas na faixa 83-98%, com taxa de impurezas entre 1,9% e 7,3%.

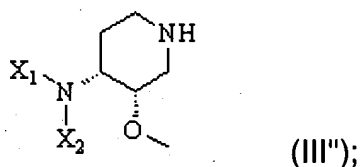
Os compostos da invenção compreendem compostos de fórmula

III'

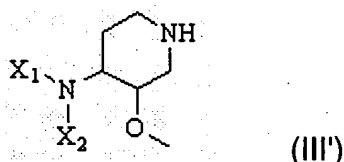


e ou seu sal, onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Outro aspecto da invenção inclui um método para síntese de um composto de fórmula III''



10 incluindo a) a união de um composto de fórmula III'



com um agente de resolução quiral (por exemplo, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido de Mosher, ácido canforsulfônico, etc.) para resultar em um sal quiral de III'' e isolando o sal quiral de III'';

b) a recristalização opcional do produto de a); e

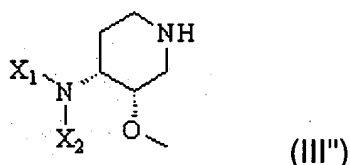
15 c) a união do produto de a) ou b) com uma base para resultar no composto para a fórmula III'';

onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Preferencialmente, neste aspecto da invenção, o agente de resolução quiral é ácido(+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico e o sal quiral de III' é um sal de (3S,4R)-enantiômero (+)-2,3-dibenzoil-D- tartrato.

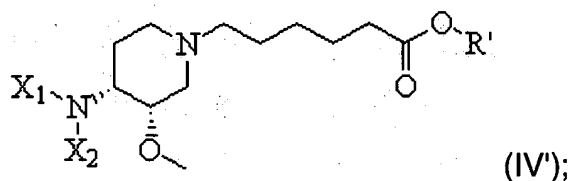
Foi uma surpresa descobrir que o uso do sal quiral de ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico, preferencialmente em quantidade de um equivalente para dois equivalentes de composto da estrutura III', apresenta rendimentos melhorados quando comparado a outros agentes de resolução quirais. O uso de um equivalente de (+)-2,3-dibenzoil-D-ácido tartárico com dois equivalentes de III' resulta em um rendimento mais do que três vezes maior do que aquele obtido com um equivalente de ácido (+)-2,3-dibenzoil-D- tartárico misturado a dois equivalentes de III'. Assim, em uma modalidade preferencial da síntese do composto de fórmula III'', são usados um equivalente de agente de resolução quiral (preferencialmente ácido(+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico) e dois equivalentes do composto de fórmula III'.

Em outro aspecto, a invenção inclui o composto de fórmula III''

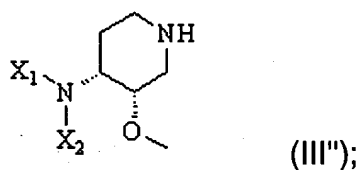


e sais do mesmo, onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Outro aspecto da invenção inclui um método para síntese de um composto de fórmula IV'

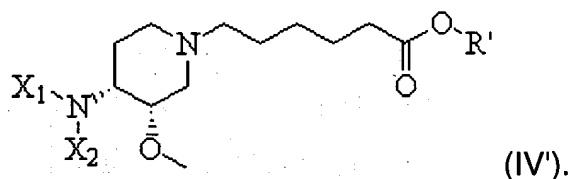


que inclui a mistura de um composto de fórmula



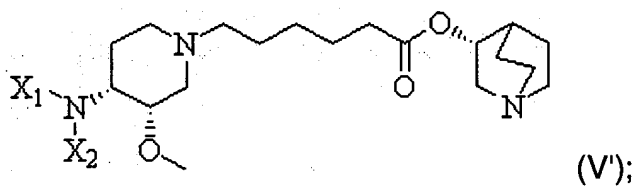
com uma 6-haloexanoato de alquila (C_1-C_8) (onde o elemento halo é preferencialmente bromo) para resultar em um composto de fórmula (IV'), onde R' é alquila (C_1-C_8) (preferencialmente etila) e X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Em outro aspecto, a invenção inclui o composto de fórmula IV'

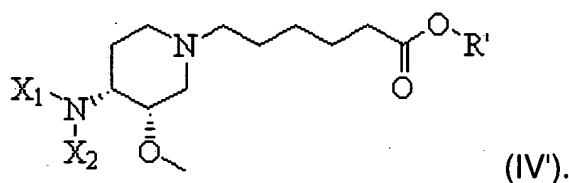


e sais do mesmo, onde R' é alquila (C_1-C_8) (preferencialmente etila) e X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Em outro aspecto, a invenção inclui um método para síntese de um composto de fórmula V'

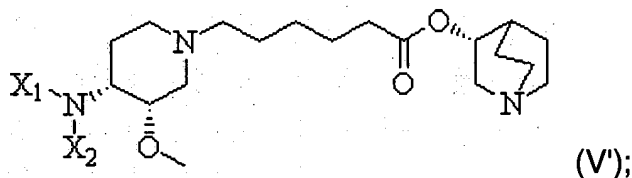


através da combinação de um composto de fórmula IV'



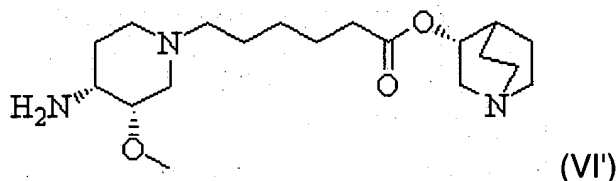
com (R)-quinuclidin-3-ila e um ácido de Lewis (por exemplo, um tetraalcóxido de titânio (por exemplo, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (tetraisopropóxido de titânio) e $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (tetraetóxido de titânio)), TsOH (ácido toluenossulfônico), K_2CO_3 , e cat. DMAP (4-dimetilaminopiridina catalítica)) em um solvente orgânico (por exemplo, tolueno), onde R' é alquila ($\text{C}_1\text{-C}_8$) (preferencialmente etila) e X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Em outro aspecto, a invenção inclui o composto de fórmula V'



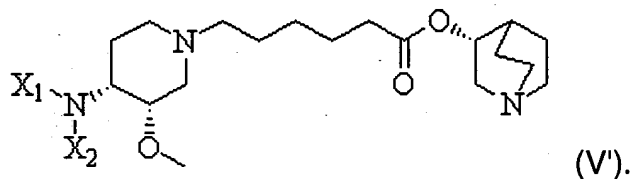
e sais do mesmo, onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Outro aspecto da invenção inclui um método para síntese de um composto de fórmula VI'



sintetizado através da remoção dos grupos X_1 e X_2 de um com-

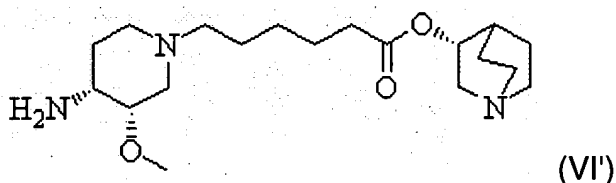
posto de fórmula V'



onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila). Em outra modalidade, X_1 e X_2 não são, ambos, benzila.

Em uma modalidade preferencial deste aspecto da invenção, X_1 e X_2 são benzila e são removidos por meio de tratamento de V' com $H_2/Pd/C$ ou formato de amônio/Pd) para resultar em 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidina-1-ila] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila. Fomos surpreendidos ao descobrir, pela hidrogenação com $H_2/Pd/C$, que este método oferece vantagens significativas sobre outros métodos de desbenzilação utilizando, por exemplo, formato de amônio. Estes métodos são freqüentemente complicados e exigem purificação de coluna de sílica-gel para remoção de reagentes (por exemplo, formato de amônio), o que é impraticável para produção em grande escala. A hidrogenação com $H_2/Pd/C$ é um processo bastante limpo que não requer purificação de coluna.

Em outro aspecto, a invenção inclui um método para síntese de 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidina-1-ila] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila (VII') com adição de um composto de fórmula VI'



com ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico. Preferencialmente, esta mistura é com EDCI (1-etila-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), HOBt (1-hidroxbenzotriazol), HOSU (N-hidroxissuccinimida), HONB (N-hidróxi-5-norbeno-endo-2,3-dicarboxamida), cloroformiato de isobutila, cloreto de

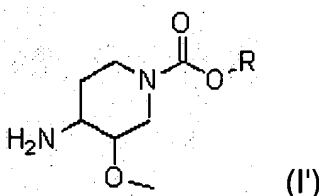
pivaloíla ou, DCC (diciclohexilcarbodiimida). Mais preferencialmente esta mistura será com hálido pivaloíla (preferencialmente cloreto pivaloíla). Descobriu-se inesperadamente que o cloreto de pivaloíla gerava um perfil de reação significativamente mais limpo e um produto mais fácil de purificar comparado a outros agentes acilantes. O resultado é um rendimento maior e pureza significativamente maior do composto comparado a métodos que empregam outros agentes acilantes.

Os compostos de fórmulas I', II', III', III'', IV', V', e VI' são todos intermediários úteis na produção de 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-ila] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila.

Em outro aspecto, a invenção inclui combinações dos seguintes métodos. Para fins deste documento, um método descrito como X-Y é um método que inclui a combinação de síntese de um composto de fórmula "X" seguido de um método de síntese de um composto de fórmula "Y" e, similarmente, X-Y-Z é o método X-Y seguido por um método de síntese de composto de fórmula "Z," etc. Assim, este aspecto da invenção inclui, entre outros, métodos I'-II', II'-III', III'-III'', III''-IV', IV'-V', V'-VI', VI'-VII', I'-II'-III', II'-III'-III'', III'-III''-IV', III''-IV'-V', IV'-V'-VI', V'-VI'-VII', I'-II'-III'-III'', II'-III'-III''-IV', III'-III''-IV'-V', III''-IV'-V'-VI', e IV'-V'-VI'-VII'.

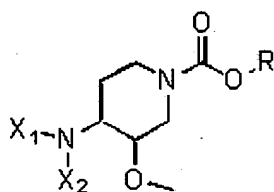
Outro aspecto da invenção inclui um método para preparo de 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-ila] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila ou sal do mesmo, que inclui:

- 1) a conversão opcional de um composto de fórmula (I')



em um sal, onde R é alquila (C₁-C₈) (preferencialmente alquila (C₁-C₆), alquila (C₁-C₄), ou etila);

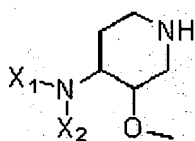
- 2) a conversão do composto da fórmula (I') ou seu sal em um composto de fórmula (II')



(II')

ou seu sal, onde X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio (onde grupos de proteção de N normalmente usados e conhecidos podem ser utilizados, por exemplo, N-benzila; N-nitrobenzila; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibenzila; N-benzilsulfonila) (preferencialmente X_1 e X_2 são benzila).

3) o tratamento do composto de fórmula (II') com um hidróxido de metal alcali ou hidreto (por exemplo, NaOH, KOH, hidreto de sódio ou potássio, hidreto de alumínio lítio, etc.) para resultar em um composto de fórmula (III')



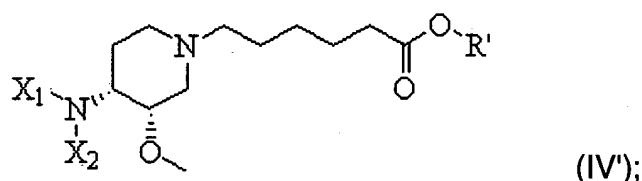
(III');

4) a produção de um sal quiral de III' ao tratar o composto de fórmula (III') com agente de resolução quiral (por exemplo, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido de Mosher, ácido canforsulfônico, etc.), ou preferencialmente, ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico para resultar em sal quiral (por exemplo, sal (3S,4R)-enantiômero (+)-2,3-dibenzoil-D-tartrato quando ácido(+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico é o agente de resolução quiral)) e isolando o isômero cis da fórmula III' produzida

5) a recristalização opcional do produto de 4;

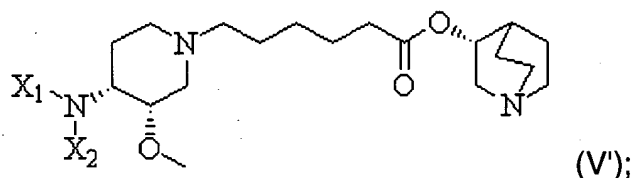
6) a basificação do produto 4 ou 5 para obter a base livre do produto 4 ou 5;

7) a mistura de produto 6 com um 6-halohexanoato de alquila (C_1-C_8) (onde o halo é preferencialmente bromo) para resultar em um composto de fórmula (IV')



onde R' é alquila (C₁-C₈) (preferencialmente etila);

- 8) o tratamento do produto de 7 com (R)-quinuclidin-3-ila e um ácido de Lewis (por exemplo, um tetraalcóxido de titânio (por exemplo, Ti(OiPr)₄ ((tetraisopropóxido de titânio) e Ti(OEt)₄ (tetraetóxido de titânio)), TsOH (para ácido toluenossulfônico), K₂CO₃, e cat. DMAP (4-dimetilaminopiridina catalítica)) em um solvente orgânico (por exemplo, tolueno) para resultar em um composto de fórmula (V')

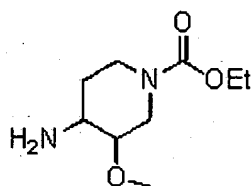


- 9) a desproteção do grupo 4-amino do produto de 8 (por exemplo, com H₂/Pd/C ou formato de amônio/Pd, por exemplo) para resultar em 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-ila] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila ;

- 10) a acilação do produto de 9 com ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico (por exemplo, com EDCI (1-etila-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida); HOBt (l-hidroxibenzotriazol); HOSU (N-hidroxissuccinimida); HONB (N-hidróxi-5-norbena-endo-2,3-dicarboxamida); cloreto de pivaloila; DCC (diciclohexilcarbodiimida)) para resultar em 6-[(3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidina-1-ila] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila;

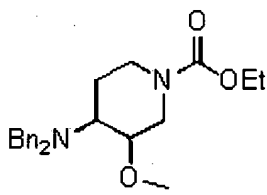
- 11) a conversão opcional do produto de 10 em um sal.
- 20 Outro aspecto da invenção é o processo para preparo de 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-ila] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila ou um sal do mesmo, que inclui:

- 1) a conversão de um composto que é 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila

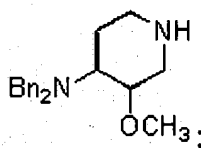


em um sal;

2) a conversão do sal de 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila em carboxilato de 4-(difenilamino)-3-metoxipiperidina-1-etila



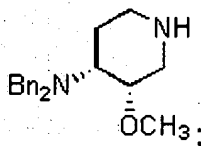
5 3) o tratamento do 4-(difenilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila com um hidróxido metal álcali ou hidreto para resultar em 3-metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina



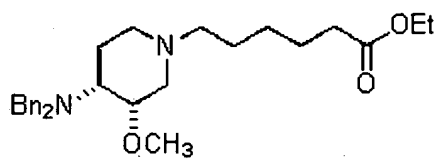
4) a produção de um sal quiral de 3-metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina com o tratamento de 3-metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina com um agente de resolução quiral, e isolando o isômero cis do sal de 3-metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina produzido;

5) a recristalização opcional do produto de 4;

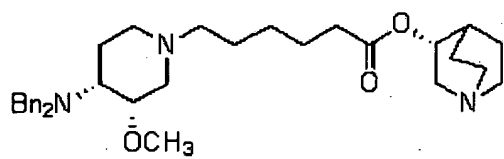
6) a basificação do produto de 4 ou 5 para resultar na forma de base livre do produto de 4 ou 5



15 7) a alquilação do produto de 6 com 6-bromohexanoato de etila para produzir 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-ila) hexanoato de etila



8) a esterificação de 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidina-1-ila) hexanoato de etila com (R)-quinuclidin-3-ila para resultar em 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-ila) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila



5 9) a desproteção do grupo 4-amino do produto de 8 para resultar em 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-ila) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila ;

10 10) a acilação do produto de 9 com ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico para resultar em 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-ila) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila;

11) a conversão opcional do produto de 10 em sal.

Preferencialmente, neste aspecto da invenção, o sal da etapa 1 é HCl.

15 Preferencialmente, neste aspecto da invenção, o hidróxido metal alcali da etapa 3 é KOH.

Preferencialmente, neste aspecto da invenção, o sal quiral da etapa 4 é ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico, que, depois da reação com III', resulta em sal de(3S,4R)-enantiômero (+)-2,3-dibenzoil-D-tartrato.

20 Preferencialmente, neste aspecto da invenção, as condições de reação da etapa 8 incluem $\text{Ti}(\text{OiP})_4$ (isopropóxido de titânio(IV)).

Preferencialmente, neste aspecto da invenção, as condições de reação da etapa 9 incluem $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$.

Preferencialmente, neste aspecto da invenção, as condições de reação da etapa 10 incluem cloreto de pivaloíla.

25 Definições

Conforme usado neste documento, o termo "alquila" inclui gru-

pos alquila com um número definido de átomos de carbono. Os grupos alquila podem ser lineares ou ramificados. Os exemplos de "alquila" incluem metila, etila, propil, isopropila, butila, iso-, sec- e terc-butila, pentila, hexila, heptila, 3-etilbutila e similares. Se o número de carbonos não for especificado, a porção "alquila" em questão tem de 1 a 6 carbonos.

O termo "alcóxi" representa um grupo alquila com o número indicado de átomos de carbono, ligado à porção da molécula original por uma ponte de oxigênio. Os exemplos de grupos alcóxi incluem, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi e isopropóxi.

Por "arila" entende-se um grupo carboxílico aromático de anel simples (por exemplo, fenila) que é opcionalmente fundido ou ligado de outra forma a outros anéis de hidrocarbonetos aromáticos ou não aromáticos. "Ari-la" inclui múltiplos anéis condensados, nos quais ao menos um é aromático (1,2,3,4-tetrahidronaftila, ou naftila, por exemplo), onde cada anel é opcionalmente mono, di ou trissubstituído pelos grupos identificados abaixo, assim como por múltiplos anéis que não são fundidos, como por exemplo bifenila ou binaftila. Os grupos arila preferíveis da presente invenção são fenila, 1-naftila, 2-naftila, indanila, indenila, dihidronaftila, fluorenila, tetralinila ou 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenila. Os mais preferíveis são fenila, bifenila e naftila. O mais preferível é fenila. Os grupos arila aqui mencionados são não substituídos ou, conforme especificado, são substituídos em uma ou mais posições possíveis por vários grupos. Esses grupos arila podem, por exemplo, ser opcionalmente substituídos por alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, haloalquila C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, aminoalquila C₁-C₆, monoalquilamino C₁-C₆-alquila C₁-C₆ ou dialquilamino C₁-C₆-alquila C₁-C₆.

O termo "haloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi substituído por pelo menos um átomo de halogênio e, opcionalmente, substituído ainda por pelo menos um átomo de halogênio adicional, onde cada halogênio é, independentemente, F, Cl, Br ou I. Os halogênios preferidos são F ou Cl. Os grupos haloalcóxi preferidos contêm carbonos 1-6, mais preferencialmente

carbonos 1-4 e ainda mais preferencialmente carbonos 1-2. "Haloalcóxi" inclui os grupos per-haloalcóxi, como OCF_3 ou OCF_2CF_3 .

O termo "heteroarila" refere-se a um sistema de anel aromático que contém pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre. O anel heteroarila pode ser fundido ou ligado de outra forma a um ou mais anéis heteroarila, anéis de hidrocarbonetos aromáticos ou não aromáticos, ou anéis heterocicloalquila. Exemplos de grupos heteroarila incluem

5 piridila, pirimidinila, quinolinila, benzotienila, indolila, indolinila, piridazinila, pirazinila, isoindolila, isoquinolila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, imidazolila, isoxazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, indolizinila, indazolila, benzotiazolila, benzimidazolila, benzofuranila, furanila, tienila, pirrolila, oxadiazolila, tiadiazolila, benzo[1,4]oxazinila, triazolila, tetrazolila, isotiazolila, naftiridinila, isocromanila, cromanila, tetraidroisoquinolinila, isoindolinila, isobenzotetrahidrofuranila, isobenzotetrahidrotienila, isobenzotienila, benzoxazolila, piridopiridinila, benzotetrairofuranila, benzotetraidrotienila, purinila, benzodioxolila, triazinila, pteridinila, benzotiazolila, imidazopiridinila, imidazotiazolila, dihidrobenzisoxazinila, benzisoxazinila, benzoxazinila, dihidrobenzisotiazinila, benzopiranila, benzotiopiranila, cromonila, cromanonila, piridinila-N-óxido, tetrahydroquinolinila, dihydroquinolinila, dihydroquinolinonila, dihydroisoquinolinonila, dihydrocoumarinila, dihydroisocoumarinila, isoindolinonila, benzodioxanila, benzoxazolinonila, N-óxido de pirrolila, N-óxido de pirimidinila, N-óxido de piridazinila, N-óxido de pirazinila, N-óxido de quinolinila, N-óxido de indolila, N-óxido de indolinila, N-óxido de isoquinolila, N-óxido de quinazolinila, N-óxido de quinoxalinila, N-óxido de ftalazinila, N-óxido de imidazolila, N-óxido de isoxazolila, N-óxido de oxazolila, N-óxido de tiazolila, N-óxido de indolizinila, N-óxido de indazolila, N-óxido de benzotiazolila, N-óxido de benzimidazolila, N-óxido de pirrolila, N-óxido de oxadiazolila, N-óxido de tiadiazolila, N-óxido de triazolila, N-óxido de tetrazolila, S-óxido de benzotiopiranila, S,S-dióxido de benzotiopiranila. Os grupos heteroarila preferíveis incluem

25 piridila, pirimidila, quinolinila, indolila, pirrolila, furanila, tienila e imidazolila. Os grupos heteroarila mais preferíveis incluem piridila, pirrolila e indolila. Os grupos heteroarila aqui mencionados não são substituídos ou, conforme es-

30

pecificado, são substituídos em uma ou mais posições possíveis por vários grupos. Esses grupos heteroarila podem, por exemplo, ser opcionalmente substituídos, por exemplo, por alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, haloalquila C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, aminoalquila C₁-C₆, monoalquilamino C₁-C₆-alquila C₁-C₆ ou dialquilamino C₁-C₆-alquila C₁-C₆.

O termo "heterocicloalquila" refere-se a um anel ou sistema de anel que contém pelo menos um heteroátomo, preferencialmente selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, onde o dito heteroátomo está em um anel não-aromático. O anel heterocicloalquilico é opcionalmente fundido, ou ligado de outra forma, a outros anéis heterocicloalquilicos e/ou outros anéis de hidrocarbonetos não aromáticos e/ou anéis fenílicos. Os grupos heterocicloalquila preferíveis têm de 3 a 7 membros. Os grupos heterocicloalquila mais preferíveis têm 5 ou 6 membros. Exemplos de grupos heterocicloalquila incluem, aza-biciclo[2,2,2]octila, aza-biciclo[3,2,1]octila, morfolinila, tiomorfolinila, S-óxido de tiomorfolinila, S,S-dióxido de tiomorfolinila, piperazinila, homopiperazinila, pirrolidinila, pirrolinila, tetrahidropiranila, piperidinila, tetrahidrofuranila, tetrahidrotienila, homopiperidinila, homomorfolinila, homotiomorfolinila, S,S-dióxido de homotiomorfolinila, oxazolidinonila, dihidropirazolila, dihidropirrolila, dihidropirazinila, dihidropiridinila, dihidropirimidinila, dihidrofurila, dihidropiranila, S-óxido de tetrahidrotienila, S,S-dióxido de tetrahidrotienila e S-óxido de homotiomorfolinila. Os grupos heterocicloalquila preferenciais incluem aza-biciclo[2,2,2]octila, aza-biciclo[3,2,1]octila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tiomorfolinila, S,S-dioxotiomorfolinila, morfolinila, e imidazolidinila. Os mais preferíveis são aza-biciclo-2,2,2-octila, aza-biciclo-3,2,1-octila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, imidazolidinila e morfolinila. Os grupos heterocíclicos aqui mencionados são não-substituídos ou, conforme especificado, são substituídos em uma ou mais posições possíveis por vários grupos. Esses grupos heterocíclicos podem, por exemplo, ser opcionalmente substituídos por alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆, halogênio, hidróxi, ciano, nitro, amino, monoalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquenila C₂-

C₆, alquinila C₂-C₆, haloalquila C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆, aminoalquila C₁-C₆, monoalquilamino C₁-C₆-alquila C₁-C₆, dialquilamino (C₁-C₆)-alquila C₁-C₆ ou =O.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" referem-se aos sais preparados a partir de ácidos ou bases não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis, incluindo ácidos e bases inorgânicos e orgânicos. Como o composto da presente invenção é básico, os sais devem ser preparados a partir de ácidos não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis. Sais para adição ácida aceitável farmacêuticamente para o composto da presente invenção incluem acético, benzenossulfônico (besilato), benzóico, cânforsulfônico, cítrico, etenossulfônico, fumárico, glicônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetionico, lático, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, sucínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico, e similares. Os sais de adição dos ácidos preferíveis são os sais de cloreto e sulfato. No aspecto mais preferível, os equivalentes estruturais e/ou funcionais da cisaprida são administrados como base livre ou como sal de mono ou dicloridrato.

Conforme usados neste documento, os termos "tratamento" e "tratar" abrangem a administração profilática do composto ou de uma composição farmacêutica que contenha o composto ("profilaxia"), assim como a terapia corretiva para reduzir ou eliminar a doença ou distúrbio aqui mencionados. A administração profilática visa à prevenção de doenças e pode ser usada para tratar uma pessoa com risco de contrair ou sofrer de uma ou mais doenças aqui mencionadas. Assim, como usado neste documento, o termo "tratamento", ou um de seus derivados, contempla a inibição total ou parcial do estado da doença estabelecida, quando um ingrediente ativo da invenção é administrado profilaticamente, ou após o início do estado da doença para a qual tal ingrediente ativo é administrado. O termo "profilaxia" se refere à administração do(s) ingrediente(s) ativo(s) a um mamífero, para protegê-lo de qualquer uma das doenças aqui apresentadas, assim como de outras.

O termo "quantidade terapeuticamente eficiente" refere-se a uma

quantidade necessária para atingir um efeito terapêutico desejado, como: 1) uma quantidade suficiente para aliviar o refluxo, 2) uma quantidade suficiente para aliviar náusea e vômitos, ou 3) uma quantidade suficiente para aliviar uma condição causada por uma disfunção da motilidade gastrointestinal. As quantidades terapeuticamente eficientes dos equivalentes estruturais e/ou funcionais da cisaprida são cobertas pelas dosagens e frequência de administração de dose acima descritas.

Um "mamífero" pode ser, por exemplo, um camundongo, rato, porco, cavalo, coelho, cabra, vaca, gato, cão ou ser humano. Em um aspecto preferível, o mamífero é um ser humano.

O termo "indivíduo(s)" é definido como um único mamífero para o qual é administrado um composto da presente invenção. O "mamífero" pode ser, por exemplo, um camundongo, rato, porco, cavalo, coelho, cabra, vaca, gato, cão ou ser humano. Em um aspecto preferível, o indivíduo é um ser humano.

O termo "cisaprida esterificada" significa compostos terapêuticos da presente invenção, que são equivalentes estruturais e/ou funcionais da cisaprida que contêm um grupo hidrolisável, geralmente um éster, que não reduz a capacidade desses compostos de oferecer um benefício terapêutico, mas que os torna mais suscetíveis à degradação por hidrolases, particularmente esterases sérica e/ou citosólica, e que reduz a interação do sistema de destoxificação do fármaco do citocromo P-450 com os compostos de cisaprida. O metabolismo mediado por esterase dos compostos de cisaprida esterificados reduz a função do sistema de destoxificação do fármaco do citocromo P-450 no metabolismo da cisaprida e reduz ou elimina os efeitos adversos causados pela cisaprida.

O termo "equivalente estrutural", como usado neste documento, significa que o composto descrito compartilha características estruturais com um composto original. Por exemplo, um equivalente estrutural da cisaprida pode compartilhar uma ou mais características estruturais com o composto de cisaprida original, como um anel arila substituído ligado a um anel piperidina por uma amida, mas difere estruturalmente de outras maneiras, como

na inclusão ou eliminação de uma ou mais das outras porções químicas.

O termo “equivalente funcional”, como usado neste documento, significa que o composto descrito compartilha características funcionais com um composto original. Por exemplo, um equivalente funcional da cisaprida
5 pode compartilhar poucas características estruturais, se houver alguma, com a cisaprida, mas exercer uma função similar, como por exemplo o agonismo a 5-HT₄.

O termo “efeitos adversos” inclui, a título de exemplo, doenças gastrointestinais como diarreia, cólica e desconforto abdominal; cansaço, dor
10 de cabeça; aumento da pressão sistólica; morte; taquicardia ventricular; fibrilação ventricular; torsades de pointes; prolongação de QT; aumento da frequência cardíaca; doenças neurológicas e do SNC; e a interação da cisaprida com outros fármacos dados concomitantemente como, a título de exemplo digoxina, diazepam, etanol, acenocumarol, cimetidina, ranitidina, paracetamol e propranolol.
15

O termo “doença do refluxo gastroesofágico”, como usado neste documento, significa a incidência e os sintomas daqueles distúrbios que causam o retorno do fluxo do conteúdo gástrico para o esôfago.

Os termos “produzindo um efeito antiemético” e “terapia antiemética”, como usados neste documento, significam o oferecimento de alívio
20 ou prevenção dos sintomas de náusea e vômito induzidos espontaneamente, ou associados com quimioterapia ou radioterapia para tratamento de câncer, que são emetogênicas.

O termo “tratar um distúrbio causado por disfunção da motilidade gastrointestinal”, como usado neste documento, significa o tratamento de
25 sintomas e distúrbios associados com essa doença que incluem, a título de exemplo, doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, constipação, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal.

O termo “pró-cinético”, como usado neste documento, significa o
30 aumento do peristaltismo e, assim o movimento através do trato gastrointestinal.

O termo “dispepsia”, como usado neste documento, significa

uma disfunção caracterizada pelo enfraquecimento do poder ou função da digestão, que pode surgir como sintoma de uma disfunção gastrointestinal primária ou como complicação de outras doenças como apendicite, distúrbios da vesícula biliar ou subnutrição.

5 O termo "gastroparesia", como usado neste documento, significa uma paralisia do estômago, causada por uma anormalidade motora no estômago ou decorrente da complicação de doenças, tais como diabetes, esclerose sistêmica progressiva, anorexia nervosa ou distrofia miotônica.

10 O termo "constipação", como usado neste documento, significa uma condição caracterizada pela evacuação infreqüente ou difícil, resultante de distúrbios como falta de tônus muscular intestinal ou de espasticidade intestinal.

O termo "íleo pós-operatório", como usado neste documento, significa uma obstrução no intestino devido a um distúrbio no tônus muscular após cirurgias.

15 O termo "pseudo-obstrução intestinal", como usado neste documento, significa uma condição caracterizada por constipação, cólica e vômito, mas sem evidência de obstrução física.

Preparação de Compostos

20 A síntese química de vários equivalentes da cisaprida pode ser realizada pelos métodos descritos no Pedido de Patente Européia Nº 0.076.530 A2 publicado em 13 de abril de 1983, WO01/093849, nos Pedidos de Patente Norte-Americana Nº 4.962.115 e 5.057.525 e em Van Daele et al., Drug Development Res. 8 (225-232) 1986, cujas descrições foram incor-

25 poradas a este documento por referência, em todos os seus termos, os compostos da invenção são sintetizados preferencialmente de acordo com a descrição de Métodos 3-6.

A invenção é ilustrada por outros exemplos, que seguem os métodos. Os métodos e exemplos não devem ser interpretados como restrin-

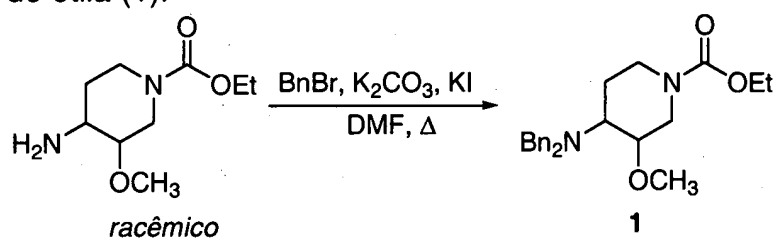
30 gindo o escopo ou espírito da invenção com relação a procedimentos específicos descritos neste documento. Aqueles capacitados na área reconhecerão que os materiais iniciais podem ser variados e que etapas adicionais po-

dem ser empregadas para produzir os compostos cobertos pela invenção, conforme demonstrado nos exemplos a seguir. Eles também reconhecerão que pode ser necessário utilizar diferentes solventes ou reagentes para atingir algumas das transformações acima. Em alguns casos, pode ser necessário proteger as funcionalidades reativas para atingir as transformações acima. Em geral, tal necessidade de grupos de proteção, assim como as condições necessárias para ligar ou remover tais grupos, ficará evidente para aqueles capacitados na área de síntese orgânica. Quando um grupo de proteção é empregado, pode ser necessária a etapa de desproteção. Os grupos de proteção adequados e a metodologia para proteção e desproteção, como aqueles descritos em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, de T. Greene, são bem-conhecidos e valorizados na área.

A menos que especificado o contrário, todos os reagentes e solventes têm pureza comercial padrão e são usados sem purificação adicional. A atmosfera adequada para realizar a reação em, por exemplo, ar, nitrogênio, hidrogênio, argônio e similares, ficará evidente para aqueles capacitados na área.

Método 1 Preparação de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-2-cloro-6-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila

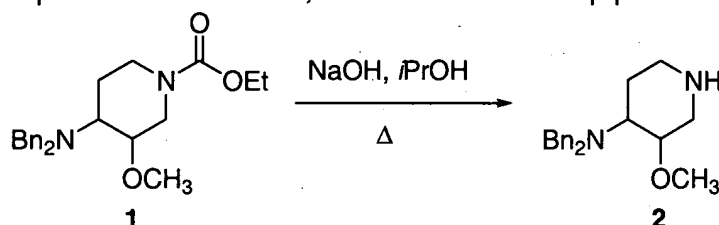
Etapa 1: Síntese de 4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila (1):



A uma solução de 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etila (1 parte em mol) em DMF foi adicionado brometo de benzila (aproximadamente 2,2 partes por mol), carbonato de potássio (aproximadamente 2,4 partes por mol) e iodeto de potássio (aproximadamente 0,2 partes por mol), respectivamente. A reação foi aquecida até a 80°C (na especificação, delta, ou "Δ," se refere ao calor). Após aproximadamente 6 horas, a reação foi lentamente diluída com água (aproximadamente 12 partes em volume) e extraí-

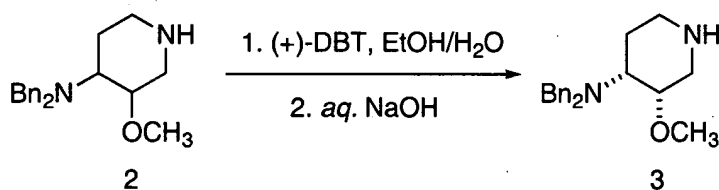
da com, por exemplo, acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e então seca com Na_2SO_4 anidro. A subsequente filtração e concentração do solvente forneceu o item 1 como óleo amarelo-alaranjado Na_2SO_4 (1 parte por mol).

5 Etapa 2. Síntese de *N,N*-dibenzil-3-metoxipiperidin-4-amina (2):



À solução 1 foi adicionado NaOH (aproximadamente 10 partes por mol) em isopropanol, e a mistura foi agitada e aquecida em refluxo. Após aproximadamente 3 a 5 horas, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente alcoólico foi removido por evaporação rotativa. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura antes da secagem com Na_2SO_4 anidro. A subsequente filtração e concentração do solvente forneceu um óleo bruto que foi purificado com SiO_2 (CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH : (aproximadamente) 15:1:0,01, para fornecer 2.

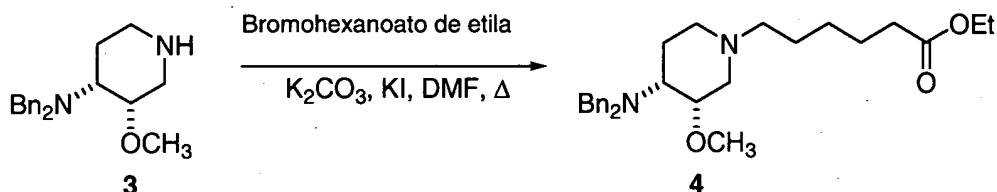
15 Etapa 3. Síntese de (3*S*,4*R*)-*N,N*-dibenzil-3-metoxipiperidina-4-amina (3):



O (+)-2,3-dibenzoil-D-ácido tartárico (aproximadamente 1:2 partes por peso) é dissolvido em etanol antes da adição lenta a uma solução de 2 (aproximadamente 1 parte em peso). A solução é lentamente aquecida e então resfriada naturalmente até a temperatura ambiente para cristalizar o produto salino. O sal é filtrado e lavado com $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ antes de ser suspenso em água e basificado pela adição de NaOH aq. (7%, p/p) até o pH chegar a aproximadamente 12. A suspensão é agitada vigorosamente a TA e o sólido é filtrado, lavado com água e seco a vácuo para fornecer o isômero cis 3.

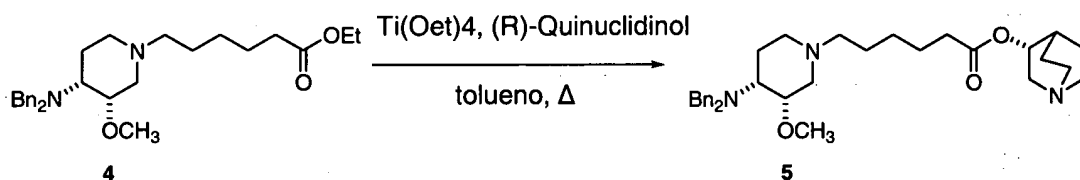
25 Etapa 4: Síntese de 6-((3*S*,4*R*)-4-dibenzilamino-3-

metoxipiperidin-1-il)hexanoato de etila (4):



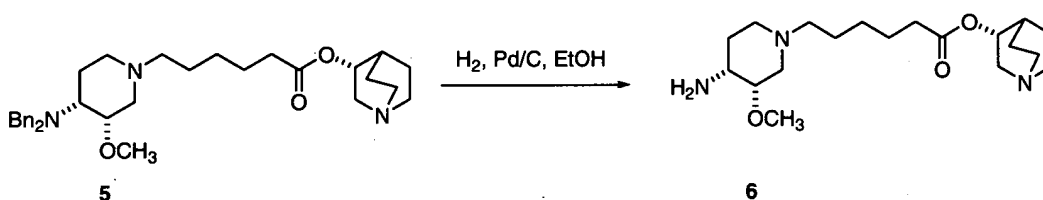
A uma solução de 3 (1 parte em mol) em DMF são adicionados bromohexanoato de etila (aproximadamente 1,2 partes por mol), carbonato de potássio (aproximadamente 1,4 partes por mol) e iodeto de potássio (aproximadamente 0,2 partes por mol), respectivamente. A reação é então aquecida até 80°C. Após aproximadamente 8 horas, a reação é lentamente diluída com água (aproximadamente 12 partes em volume) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com salmoura e então seca com Na₂SO₄ anidro. A subsequente filtração e concentração do solvente fornece o material bruto. A purificação com SiO₂ fornece o material alquilado 4.

Etapa 5. Síntese de 6-((3S,4R)-4-dibenzilamino-3-metoxipiperidina-1-ol) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-il (5):



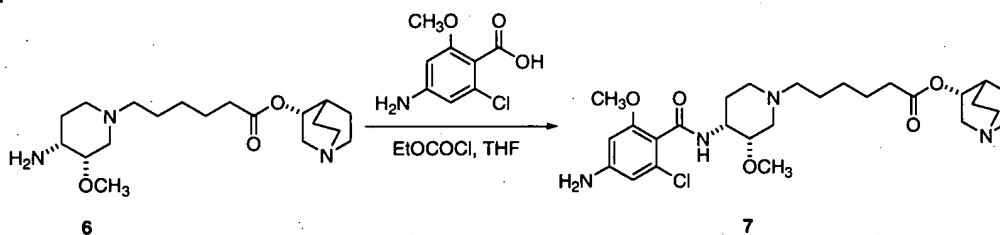
Tetraetóxido de titânio é adicionado a uma mistura de 4 (1 parte por mol) e (R)-(-)-3-quinuclidinol (1 parte por mol) em tolueno. A mistura de reação é colocada em uma aparelhagem Dean-Stark antes do aquecimento até aproximadamente 90°C, e vácuo parcial é aplicado (tolueno é adicionado conforme o necessário para manter o nível de solvente necessário). A mistura é então resfriada para a TA e a reação é diluída com acetato de etila e então adiciona-se água à mistura resultante. A camada orgânica é separada, lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. A purificação com SiO₂ fornece produto 5, enantiomericamente enriquecido.

Etapa 6. Síntese de 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidina-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-il a (6):



Uma solução de 5 (1 parte por mol) em EtOH é adicionada a um frasco de reação contendo paládio em carbono (aproximadamente 0,2 parte por mol). Retira-se então o ar da mistura, submetendo-a em seguida a hidrogenólise por H₂ atmosférico. Ao término da reação, o paládio é filtrado em uma almofada de celite, e em seguida lavado com EtOH. O filtrado é concentrado por evaporação rotativa, para fornecer 6.

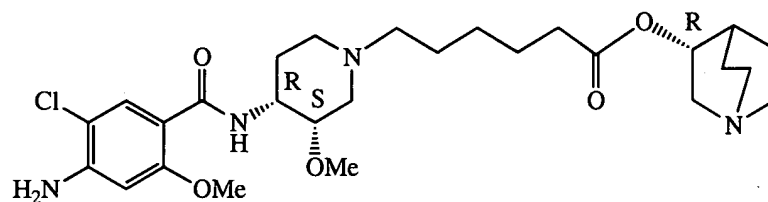
Etapa 7. Síntese de 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-amino-2-cloro-6-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidina-1-ol)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila (7):



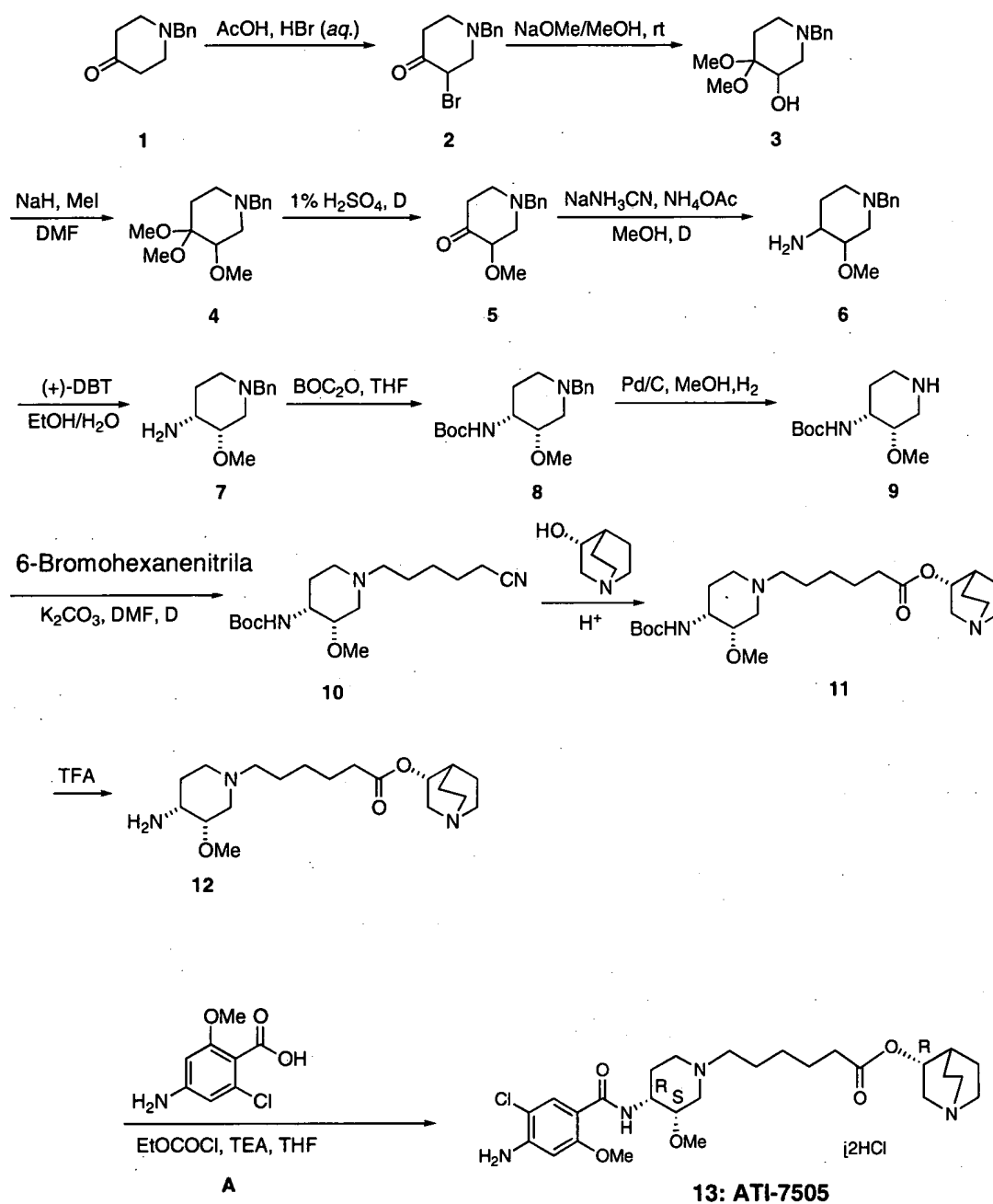
A uma solução de, por exemplo, cloroformiato de etila (1 parte por mol) em THF, a aproximadamente 0°C, é adicionado ácido benzóico (1 parte por mol), aos poucos. A mistura é aquecida até a TA por aproximadamente 1h, antes do resfriamento até aproximadamente 0°C e da adição gota a gota de uma solução de 6 (1 parte por mol). A reação é então aquecida até a TA. Após o término da reação, é feito o resfriamento rápido da reação pela adição de uma solução saturada de NaHCO₃ e a extração por AE. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada para fornecer o produto 7.

Método 2

Síntese de 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidina-1-il)hexanoato de (R) quinuclidin-3-il (ou éster 6-[4*R*-1-aza-biciclo [2,2,2]oct-3'*R*-ila(4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-3*S*-metóxi-piperidin-1-il]-hexanóico; ATI-7505):

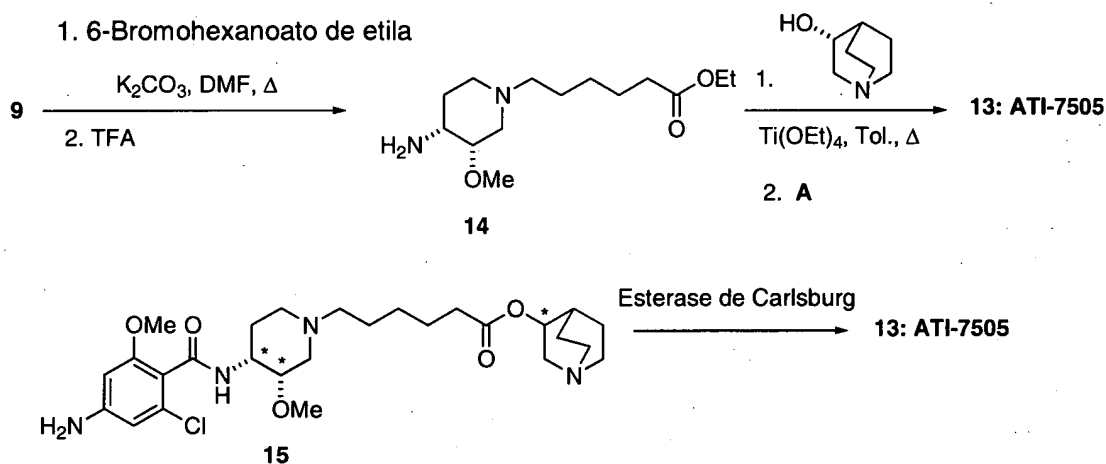


Em condições ácidas, 1-benzilpiperidin-4-um (1) e ácido hidro-
brômico reagem na presença de ácido acético para gerar *N*-benzila-3-
bromopiperidin-4-um (2). O tratamento de 2 com uma solução de metóxido
de sódio e metanol fornece 1-benzila-4,4-dimetoxipiperidin-3-ol (3). [A pre-
5 sença do grupo beta-amino nega a possibilidade de uma reação do tipo Fa-
vorskii.] A metilação do grupo hidroxila é feita usando uma base de hidreto,
seguida pelo tratamento com iodometano na presença de DMF como solven-
te, para fornecer o composto 4.



- A subsequente hidrólise do acetal, usando ácido sulfúrico 1% na presença de calor, produz uma piperidina 5, que pode então sofrer uma aminação redutiva usando, por exemplo, cianoborohidreto de sódio e acetato de amônio em metanol para produzir 1-benzila-3-metoxipiperidina-4-amina (6).
- 5 Nesse estágio, 6 pode sofrer uma técnica de resolução quiral. Isso pode ser conseguido, por exemplo, usando-se (+)-DBT ou outras variantes do ácido tartárico na presença do solvente adequado, para proporcionar apenas composto 7 assimetricamente puro. A proteção de grupo Boc da amina primária em 7 pode ser conseguida através do uso de anidrido Boc na presença do

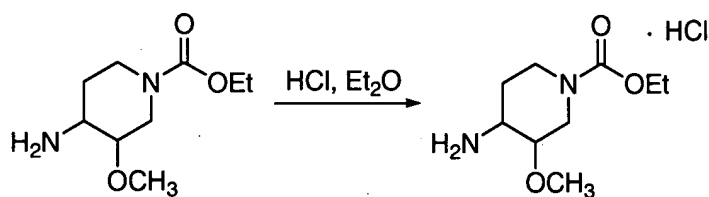
- solvente THF para obter 8. Uma reação de debenzilação por hidrogenólise usando Pd/C em metanol na presença de gás hidrogênio atmosférico prepara para a etapa de alquilação. Tratamento do composto 6-bromohexanenitrila em presença de base fraca e DMF gera o composto 10. Uma conversão de nitrila a éster usando (R)-quinuclidinol na presença de ácido diluído gera 11. A subsequente remoção do grupo Boc com TFA fornece a amina livre, que pode sofrer uma reação de acoplamento com o ácido benzóico necessário, em presença de um reagente de acoplamento como o clo-roformiato de etila (e mais preferencialmente cloroformiato de isobutila), para proporcionar ATI-7505 como material enantiomericamente puro.



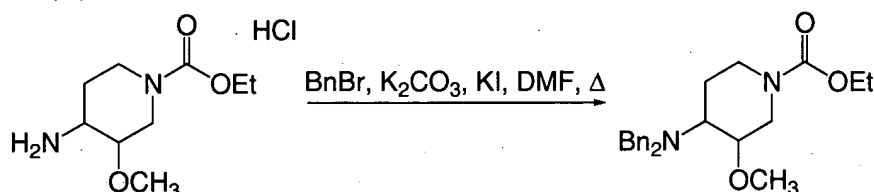
- Alternativamente, o composto 9 pode ser alquilado usando 6-bromohexanoato de etila em presença de base fraca. A subsequente remoção do grupo Boc gera o composto 14. A transesterificação por titânio de 14 usando (R)-quinuclidinol e tetraetóxido de titânio em solvente tolueno gera ATI-7505. A esterase de Carlsburg hidrolisa os ésteres de configuração S, deixando assim intactos os ésteres de configuração R. Portanto, o tratamento de misturas diastereoméricas de 15 com a esterase de Carlsburg também pode produzir ATI-7505.

20 Método 3 [Início de processos novos, preferenciais]

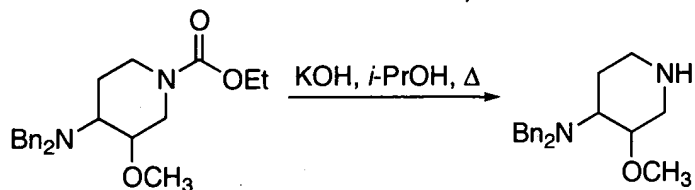
Síntese alternativa de 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (*R*)-quinuclidin-3-il sal dicloridrato - ATI-7505 sal dicloridrato:



Com agitação vigorosa, o cloreto de hidrogênio em éter dietila (aproximadamente 1,4 parte por mol) foi acrescentado lentamente a uma solução de carbamato de piperidina (aproximadamente 1,0 parte por mol). A mistura foi agitada durante 8 horas antes da filtração e lavagem com éter dietila. O sólido branco foi lavado, subsequentelemente com diclorometano e éter dietila (em proporção aproximada de 1.1 por volume) para remoção de impurezas e foi seco a vácuo para obtenção de sal cloridrato racêmico carbamato de piperidina, como um sólido branco.

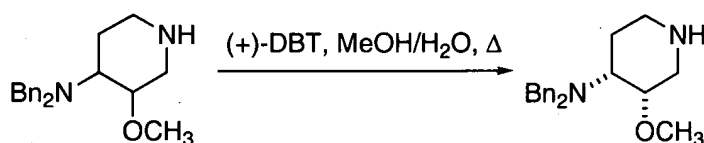


Acrescentou-se brometo de benzila (aproximadamente 2,2 partes por mol) à mistura de cloridrato de piperidina (aproximadamente 1,0 parte por mol), carbonato de potássio (K_2CO_3 , aproximadamente 2,4 partes por mol), e iodeto de potássio (KI, aproximadamente 0,1 parte por mol) em dimetilformamida em temperatura ambiente (TA). A reação foi aquecida até aproximadamente 75°C. Após 18 horas, a reação foi resfriada até TA, diluída com água e extraída com acetato de etila (EA). A camada orgânica foi lavada com salmoura e então seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). A subsequente filtração a vácuo e concentração gerou um óleo bruto. O produto foi precipitado ao se acrescentar uma mistura de isopropanol e água (proporção de volume de aproximadamente 1:1) e agitação. Após a filtração a vácuo, piperidina dibenzilamino foi o resultado, como um sólido branco.



À solução foi adicionado hidróxido de potássio (aproximadamente 10 parte por mol) em partes a uma solução agitada de carbamato dibenzi-

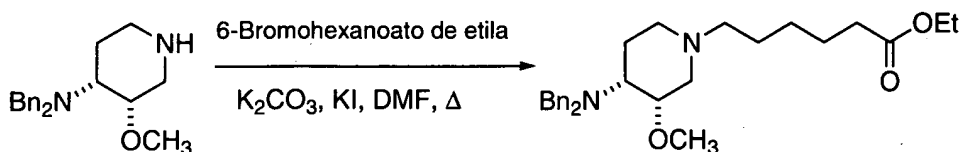
lamino (aproximadamente 1,0 partes por mol) em isopropanol em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada e aquecida em refluxo. Após aproximadamente 5 horas, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente foi removido a vácuo até aproximadamente metade do volume. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. Após a lavagem com salmoura, o produto foi seco com Na_2SO_4 anidro. Filtração subsequente a vácuo gerou piperidina como semi-sólido.



Resolução quiral de piperidina 3,4-dissubstituída.

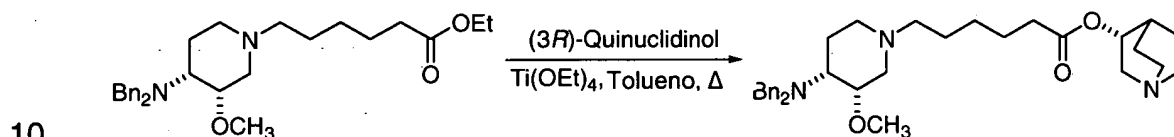
(+)-2,3-Dibenzoil-D-ácido tartárico [(+)-DBT; aproximadamente 1,0 parte por mol] foi dissolvido em metanol e acrescentado lentamente à solução aquecida (aproximadamente 70°C) de piperidina dissubstituída (aproximadamente 1,0 parte por mol) em metanol e água (proporção de 1:1 em volume). A mistura foi agitada nesta temperatura por aproximadamente 1 hora, antes de remover do calor e agitada em temperatura ambiente por várias horas, por exemplo, aproximadamente 16 horas neste caso. O sal produzido foi coletado através de filtração a vácuo e lavado com metanol e água (proporção de 1:1 em volume). A pasta foi coletada e recristalizada mais duas vezes usando o mesmo processo descrito acima.

A massa úmida foi suspensa em água foi acrescentado hidróxido de sódio 1N (para um pH de aproximadamente 12). A suspensão resultante foi agitada por aproximadamente 3 horas em temperatura ambiente antes da extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, filtrada e concentrada de forma a gerar um produto enantiomericamente enriquecido com piperidina 3,4-dissubstituída, como um sólido branco.

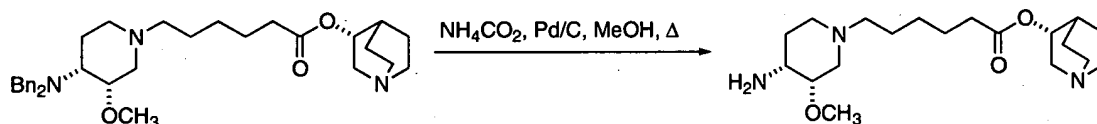


À uma mistura de piperidina (aproximadamente 1,0 parte por mol), K_2CO_3 (aproximadamente 1,2 parte por mol) e KI (aproximadamente

0,1 parte por mol) em solvente DMF, foi acrescentado lentamente 6-bromo-
 hexanoato de etila (aproximadamente 1,1 parte por mol). A reação foi agita-
 da em temperatura aproximada de 70 °C por aproximadamente 10 horas
 antes de resfriar até temperatura ambiente e ser diluída em água e extraída
 com acetato de etila. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura
 e finalmente seca com Na₂SO₄ anidro. Filtração e concentração subse-
 quentes resultaram em óleo bruto. O produto bruto foi purificado através de
 cromatografia na coluna instantânea proporção de 1:1 de hexanos: acetato
 de etila por volume) para gerar um óleo levemente castanho.

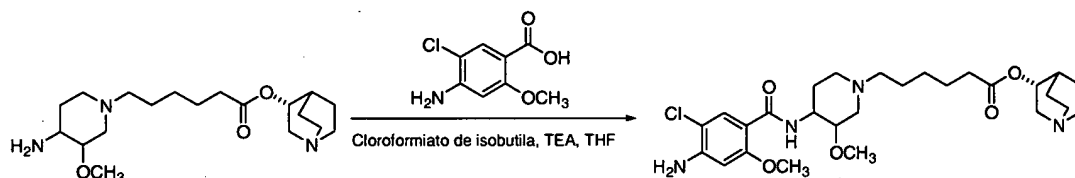


À uma mistura do éster de piperidina acima (aproximadamente
 1,0 parte por mol) e (3*R*)-quinuclidinol (aproximadamente 4,0 partes por mol)
 foi acrescentado tetraetóxido de titânio (IV) (aproximadamente 1,0 parte por
 mol) em temperatura ambiente. A reação foi aquecida a aproximadamente
 85 °C e colocada sob pressão parcial para remoção de qualquer etanol ge-
 rado. Após 18 horas, a reação foi resfriada até TA, antes de ser diluída com
 acetato de etila e resfriada rapidamente em água. A camada orgânica foi
 separada e lavada com salmoura e finalmente seca com Na₂SO₄ anidro.
 Após a concentração, o óleo bruto foi purificado através de cromatografia de
 coluna instantânea (aproximadamente 100:10:1; CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) para
 que o produto fosse um óleo claro.

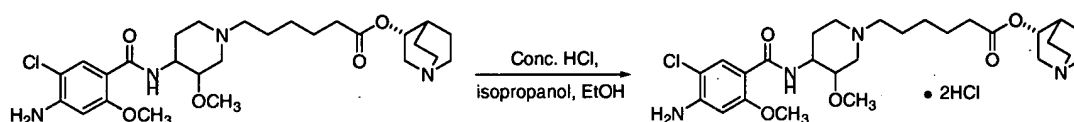


À um frasco de reação com paládio em carbono foi acrescentada
 uma solução do éster de piperidina dibenzila acima (aproximadamente 1,0
 parte por mol) em metanol, e a esta mistura, acrescentou-se formiato de
 amônio (aproximadamente 4 partes por mol). A reação foi aquecida até re-
 fluxos e depois de aproximadamente 10 horas, o frasco da reação foi resfria-
 do até temperatura ambiente e o paládio em carbono foi filtrado, por exemplo
 através de uma almofada de celite. O filtrado foi concentrado em um óleo,

purificado através de cromatografia de coluna instantânea (SiO_2 : aproximadamente 150:10:1; CH_2Cl_2 : CH_3OH : NH_4OH) para que o produto éster de piperidina amino fosse um óleo amarelado.



À uma solução agitada de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico (aproximadamente 1,2 parte por mol) e trietilamina (aproximadamente 2,2 partes por mol) em tetrahydrofurano (THF) foi acrescentado lentamente cloroformiato de isobutila (aproximadamente 1,2 parte por mol) em temperatura ambiente. Após aproximadamente 30 minutos, uma solução de éster de piperidina (aproximadamente 1,0 parte por mol) em THF foi acrescentada ao anidrido formado anteriormente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 14 horas antes de ser diluída com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. O produto foi extraído utilizando-se, por exemplo, acetato de etila e a camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e concentração geraram uma base livre ATI-7505.

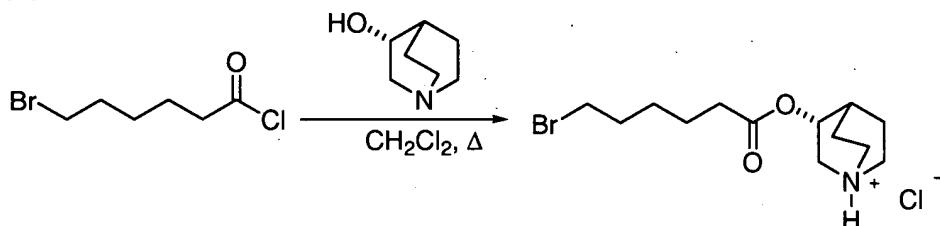


A base livre ATI-7505 foi dissolvida em etanol e isopropanol (proporção de aproximadamente 1:1 por volume) e resfriado em um banho gelado. À solução gelada foi acrescentado lentamente ácido clorídrico concentrado e depois a solução foi aquecida até temperatura ambiente. Depois de aproximadamente 7 horas de agitação em temperatura ambiente, a parte sólida foi filtrada e lavada com etanol e isopropanol (proporção de aproximadamente 1:1 em volume) para geração de uma massa úmida. A massa úmida foi ressuspensa em etanol e aquecida até refluxo. A solução agitada foi aquecida a temperatura ambiente e recristalizada. O produto foi filtrado a vácuo e lavado com etanol, sendo posteriormente seco a vácuo para que o

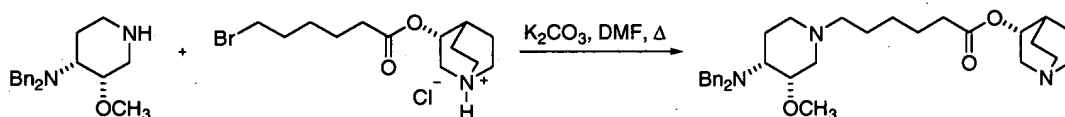
sal dicloridrato ATI-7505 fosse um sólido branco.

Método 4:

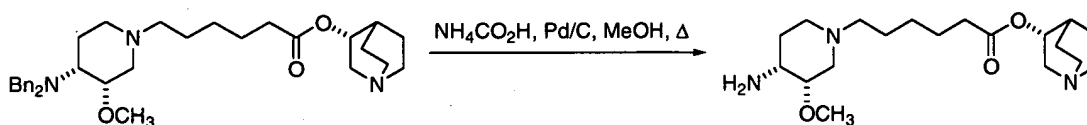
Síntese alternativa de 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidina-1-il)hexanoato de (*R*)-quinuclidin-3-il sal dicloridrato - ATI-7505 sal dicloridrato:



À uma mistura de (3*R*)-quinuclidinol em diclorometano acrescentou-se gota a gota cloreto de 6-bromohexanoíla. A mistura foi aquecida até refluxo e após aproximadamente 18 horas, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente. O (3*R*)-quinuclidinol não reagente foi filtrado e ao filtrato foi acrescentado éter dietila para precipitação do produto desejado. O produto foi filtrado a vácuo e lavado com CH₂Cl₂ e éter dietila (proporção de aproximadamente 1:1 em volume) para que o produto fosse um sólido branco.

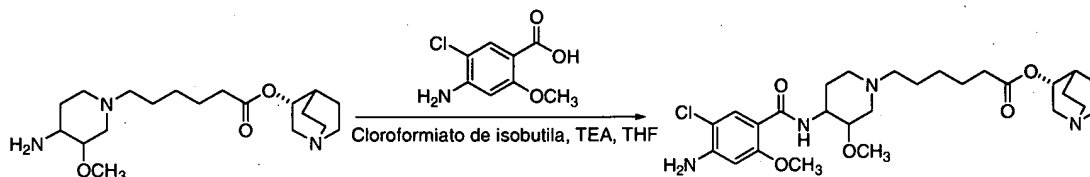


Piperidina dibenzilamina (aproximadamente 1,0 parte por mol) foi adicionada a uma mistura de éster 6-bromoalcanoíla (aproximadamente 1,0 parte por mol) e carbonato de potássio (aproximadamente 2,2 partes por mol) em solvente DMF. A reação foi agitada em temperatura de aproximadamente 70°C por aproximadamente 11 horas antes de ser resfriada à temperatura ambiente e depois diluída com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. O produto foi extraído com acetato de etila. A lavagem subsequente com salmoura, secagem com sulfato de sódio anidro, filtração e concentração, resultou em um produto como óleo incolor.

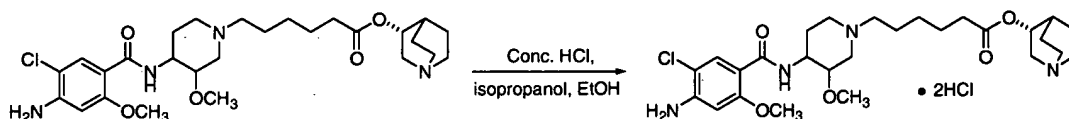


À um frasco de reação com paládio em carbono foi acrescentada

uma solução do éster de piperidina dibenzila acima (aproximadamente 1,0 parte por mol) em metanol, e a esta mistura, acrescentou-se formato de amônio (aproximadamente 4 partes por mol). A reação foi aquecida até refluxo e depois de aproximadamente 10 horas, o frasco da reação foi resfriado até temperatura ambiente e o paládio em carbono foi filtrado, por exemplo, através de uma almofada de celite. O filtrato foi concentrado em um óleo, purificado através de cromatografia de coluna instantânea (por exemplo, SiO₂: aproximadamente 150:10:1; CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) para que o produto éster de piperidina amino fosse um óleo amarelado.



À uma solução agitada de ácido 4-amino-5-cloro-2-2-metoxibenzóico (aproximadamente 1,2 parte por mol) e trietilamina (aproximadamente 2,2 partes por mol) em tetrahydrofurano (THF) foi acrescentado lentamente cloroformiato de isobutila (aproximadamente 1,2 partes por mol) em temperatura ambiente. Após aproximadamente 30 minutos, uma solução de éster de piperidina (aproximadamente 1,0 partes por mol) em THF foi acrescentada ao anidrido formado anteriormente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 14 horas antes de ser diluída com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. O produto foi extraído utilizando-se, por exemplo, acetato de etila e a camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e concentração geraram uma base livre ATI-7505.

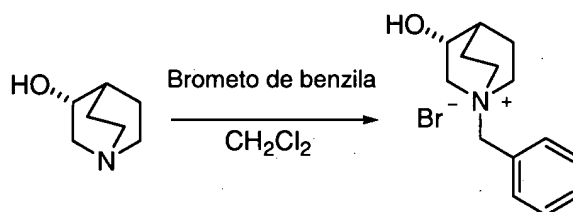


A base livre ATI-7505 foi dissolvida em etanol e isopropanol (proporção de aproximadamente 1:1 por volume) e resfriado em um banho gelado. À solução gelada foi acrescentado lentamente ácido clorídrico concentrado e depois a solução foi aquecida até temperatura ambiente. Depois

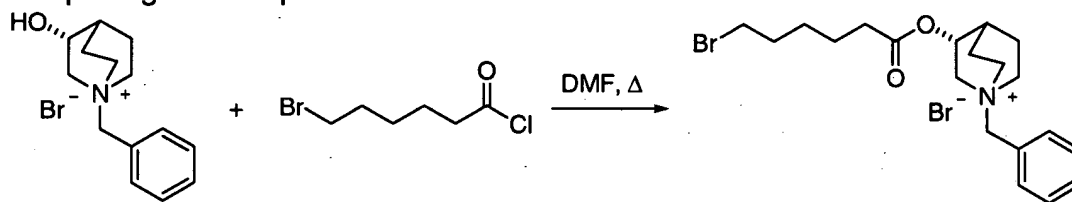
de aproximadamente 7 horas de agitação em temperatura ambiente, a parte sólida foi filtrada e lavada com etanol e isopropanol (proporção de aproximadamente 1:1 em volume) para geração de uma massa úmida. A massa úmida foi ressuspensa em etanol e aquecida até refluxo. A solução agitada foi aquecida a temperatura ambiente e recristalizada. O produto foi filtrado a vácuo e lavado com etanol, sendo posteriormente seco a vácuo para que o sal dicloridrato ATI-7505 fosse um sólido branco.

Método 5:

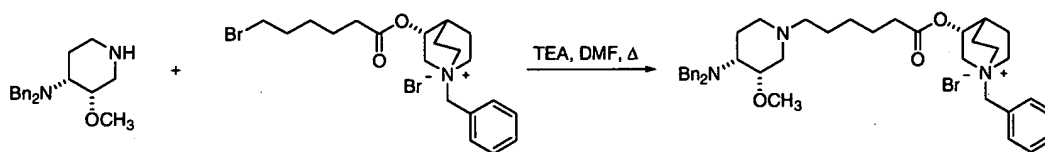
Síntese alternativa de sal de dicloridrato de 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidina-1-ol)hexanoato de (*R*)-quinuclidin-3-ila - ATI-7505 sal de cloridrato:



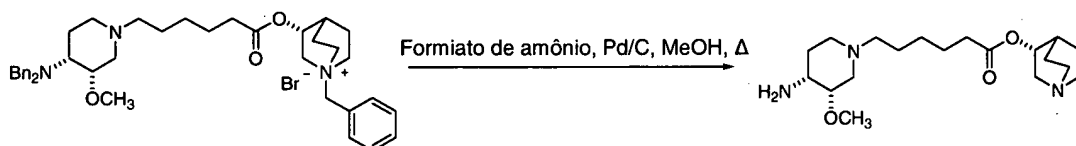
Brometo de benzila (aproximadamente 1,2 parte por mol) foi acrescentado a uma solução de (3*R*)-quinuclidinol (aproximadamente 1,0 parte por mol) em diclorometano. A reação foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas antes de ser filtrada e lavada com diclorometano para gerar um produto sólido branco.



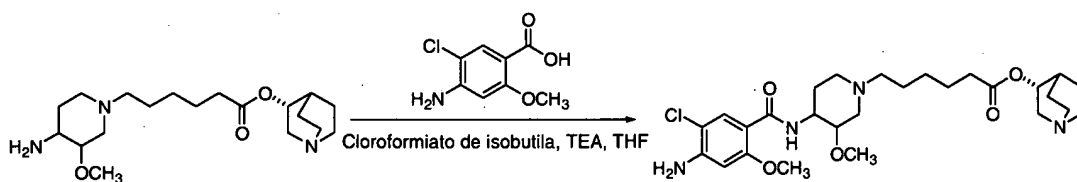
Cloreto de 6-Bromohexanoíla (aproximadamente 1,1 parte por mol) foi acrescentado a uma solução de (3*R*)-quinuclidinol protegida por benzila (aproximadamente 1,0 parte por mol) e a mistura foi aquecida até aproximadamente 60°C. Após aproximadamente 12 horas, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o produto foi precipitado através da adição de éter de dietila. Após a filtração a vácuo e lavagem com éter e secagem, o produto é um sólido amorfo.



Uma mistura de piperidina (aproximadamente 1,0 parte por mol), o éster alcanolaeto (aproximadamente 1,0 parte por mol) e trietilamina (aproximadamente 2,0 partes por mol) em solvente DMF, aquecida a aproximadamente 60°C por aproximadamente 6 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e depois diluída com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída através de acetato de etila. Após a lavagem com salmoura e secagem com sulfato de sódio anidro, a camada orgânica foi concentrada, gerando como produto um óleo incolor.

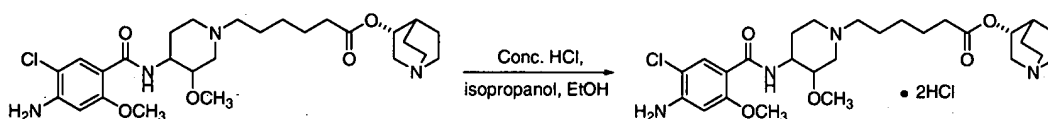


À um frasco de reação com paládio em carbono foi acrescentada uma solução do éster de piperidina dibenzil (aproximadamente 1,0 parte por mol) em metanol, e a esta mistura, acrescentou-se formiato de amônio (aproximadamente 4 partes por mol). A reação foi aquecida até refluxo e por aproximadamente 10 horas. O frasco da reação foi resfriado a temperatura ambiente e o paládio em carbono foi filtrado, por exemplo, através de uma almofada de celite. O filtrato foi concentrado de forma a gerar um óleo e foi subsequente purificado através de cromatografia em coluna instantânea (SiO₂: aproximadamente 150:10:1; CH₂Cl₂: CH₃OH: NH₄OH) para que o produto éster de piperidina amino fosse um óleo amarelado.



À uma solução agitada de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico (aproximadamente 1,2 parte por mol) e trietilamina (aproximadamente 2,2 partes por mol) em tetrahydrofurano (THF) foi acrescentado lentamente cloroformiato de isobutila (aproximadamente 1,2 partes por mol)

em temperatura ambiente. Após aproximadamente 30 minutos, uma solução de éster de piperidina (aproximadamente 1,0 parte por mol) em THF foi acrescentada ao anidrido formado anteriormente. A reação foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 14 horas antes de ser diluída com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. O produto foi extraído utilizando-se por exemplo, acetato de etila e a camada orgânica separada foi lavada com salmoura e seca com sulfato de sódio anidro. A filtração e concentração geraram uma base livre ATI-7505.

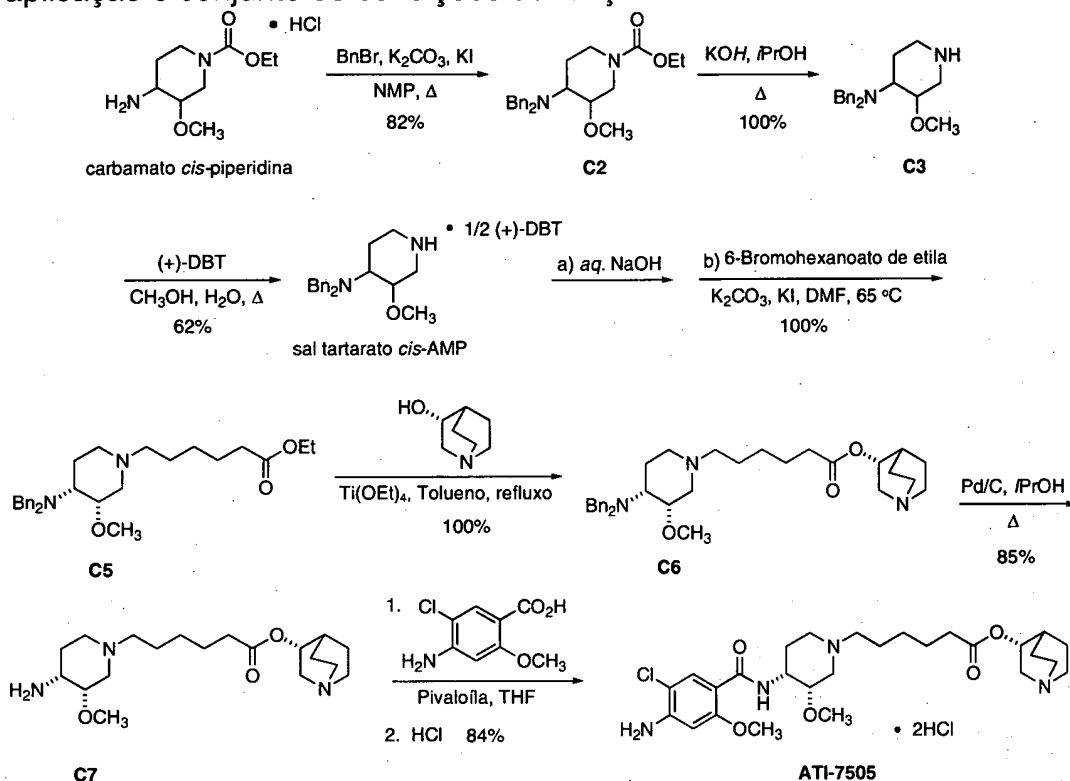


A base livre ATI-7505 foi dissolvida em etanol e isopropanol (proporção de aproximadamente 1:1 por volume) e resfriado em um banho gelado. À solução gelada foi acrescentado lentamente ácido clorídrico concentrado e depois a solução foi aquecida até temperatura ambiente. Depois de aproximadamente 7 horas de agitação em temperatura ambiente, a parte sólida foi filtrada e lavada com etanol e isopropanol (proporção de aproximadamente 1:1 em volume) para geração de uma massa úmida. A massa úmida foi ressuspensa em etanol e aquecida até refluxo. A solução agitada foi aquecida a temperatura ambiente e recristalizada. O produto foi filtrado a vácuo e lavado com etanol, sendo posteriormente seco a vácuo para que o sal dicloridrato ATI-7505 fosse um sólido branco.

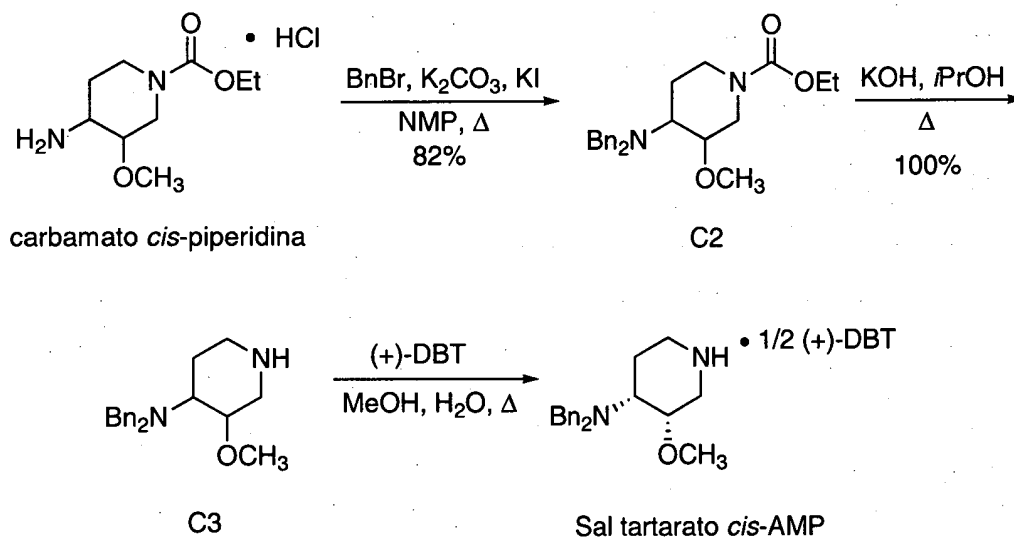
20 Método 6:

Síntese alternativa de sal dicloridrato de 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidina-1-il)hexanoato de (*R*)-quinuclidin-3-il - ATI-7505 sal dicloridrato: Apesar de condições específicas de reação estejam incluídas abaixo para um exemplo de síntese seguindo o Método 6, estas especificações não devem ser interpretadas como restringindo o escopo do método. Um versado na área reconhecerá que podem ser feitas alterações nas condições de reações, incluindo, entre outras, tempos de reação, temperaturas e solventes utilizados. Os resultados das reações, quando indicado, também são exemplos e, portanto, podem variar para cada

aplicação e conjunto de condições de reações.



A síntese de ATI-7505 a partir de tarttrato *cis*-APM foi baseada em procedimento de laboratório de 9.7 g.



5 a. Síntese C2

Matérias-primas

carbamato de *cis*-piperidina, 24 Kg

brometo de benzila, 37,8 Kg

KI, 1,67 Kg

K_2CO_3 , 48,7 Kg

N-metilpirrolidona (NMP), 200 Kg

EA (acetato de etila), 360 Kg

água, 600 kg

- 5 álcool isopropila (IPA)/água (1:1 w/w), 250 Kg

Procedimento

- Colocar carbamato de cis-piperidina (24 Kg, 1 eq.) e K_2CO_3 (48,7 Kg, 6 eq.) em um reator, acrescentando em seguida NMP (200 Kg) ao reator. Agite a mistura em temperatura ambiente por 15 minutos. Acrescente KI
- 10 (1,67 Kg, 0.1 eq.) ao reator, acrescentando em seguida brometo de benzila (37,8 Kg, 2.2 eq) e elevando a temperatura para 75°C em 60 minutos. Colete uma amostra da mistura após 4 horas; o tempo de reação esperado é de aproximadamente 7-9 horas.

- Depois que a reação é considerada concluída, acrescente água
- 15 (350 Kg) ao reator e extraia com EA (120 Kg, 3 vezes). Colete a camada de EA e lave-a com água (200 Kg; 3 vezes). Faça concentração da camada de EA a um sólido a 70°C. Acrescente IPA/água (1:1, 200 Kg) ao reator e aqueça o reator até aproximadamente 75-80° C. Acrescente partes de 25 Kg de IPA/água (1:1) a 75-80° C até que seja obtida uma solução clara. Resfrie
- 20 lentamente a mistura até 5°C. Colete o sólido através de filtração e seque a massa úmida a aproximadamente 60°C para obter C2 (31,7Kg; rendimento de 82%). A pureza de HPLC para a amostra de exemplo era de 99,3%.

b. Síntese de C3

Matérias-primas

- 25 KOH, 56,3 Kg

IPA, 200 Kg

DCM (diclorometano), 550 Kg

Água, 1300 kg

C2, 32 Kg

- 30 Procedimento

Acrescente C2 (32 Kg, 1 eq), KOH (56,3 Kg, 12 eq) e IPA (200 Kg) ao reator. Aqueça a reação até temperatura de refluxo (aproximadamen-

te 82°C). Colete uma amostra da mistura após 4 horas; o tempo de reação esperado é de aproximadamente 4-5 horas. Depois que a reação estiver concluída, remova IPA através de destilação a 50°C. Acrescente DCM (230 Kg) e água (700 Kg) ao reator e colete as duas camadas. Faça a extração da camada de água com DCM (160Kg; 2 vezes) e combine as camadas DCM. Lave a camada de DCM com água (200 Kg; 3 vezes) e faça concentração da camada de DCM a 70° C para obter C3 como óleo e seguir para a etapa seguinte sem isolamento (assume-se rendimento de 100%).

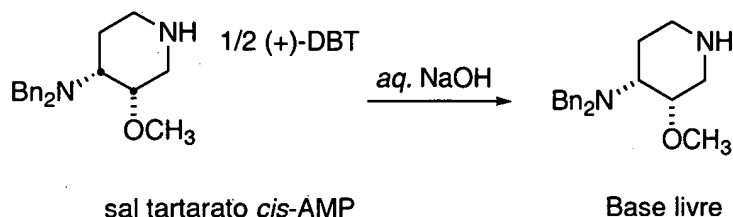
c. Síntese de sal tartarato cis-AMP

10 Matérias-primas

Acrescente metanol (260 Kg) e água (130 Kg) ao reator que contém C3 da etapa anterior. Acrescente (+)-DBT (15,2 Kg), dissolvido em 130 Kg de metanol, ao reator a 70°C, preferencialmente em 60 minutos. Adicione uma parte de metanol (70 Kg) para garantir a obtenção de uma solução clara antes do resfriamento da mistura a 50°C. O produto aparecerá a aproximadamente 50°C, resfrie lentamente até 10°C antes da filtração. Colete o sólido resultante da filtração e preferencialmente, verifique o valor de excesso (ee) enantiomérico e conteúdo de sólido.

Coloque o sólido no reator. Acrescente MeOH/água (5:1, 600 Kg) ao reator e aqueça a mistura até 70°C. Mais MeOH/Água (5:1) pode ser acrescentado para obtenção de uma solução clara antes do resfriamento da mistura a 50°C. Resfrie lentamente a mistura até 10°C, antes da coleta do sólido através da filtração. Seque a massa úmida a aproximadamente 60°C. Neste exemplo, cis-AMP ½ (+)-DBT (12,6 Kg, 31% de rendimento de peso e 62% de rendimento teórico) foi obtido com HPLC de pureza de 99,8% e ee de 97,9%.

d. Síntese da base livre cis-AMP



Matérias-primas

cis AMP 1/2 DBT, 10g, 0,0279 mol

éter isopropila (IPE), 50 ml

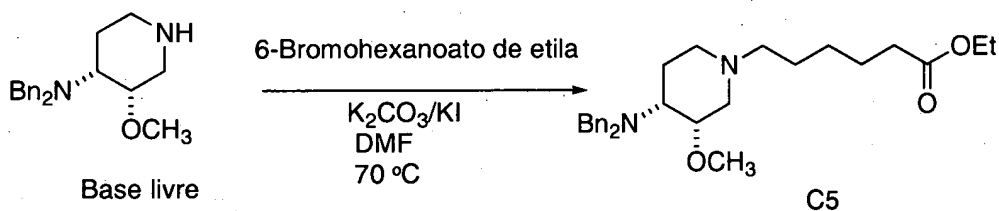
água, 50 ml

45% NaOH, 7,2g, 0,18 mol

5 Procedimento

O sal de piperidina (+)-dibenzoiltartarato (10,00 g; 0,0279 mol) foi suspenso em 30 ml de água e 50 ml de IPE com agitação acentuada. Hidróxido de sódio 45% (7,2g; 0,18 mol) foi acrescentado gota a gota até que o sólido fosse dissolvido. As camadas de IPE foram lavadas com água (10 ml; 2 vezes) e a concentração deu origem a um composto sólido branco de base livre bruta (7,20 g)

e. Síntese de C5



Matérias-primas

base livre, 7,2g 0,0232 mol

15 6-bromo-hexanoato de etila, 4,76 g, 0,0214 mol

carbonato de potássio, 5,77 g, 0,0418 mol

iodeto de potássio, 1,39 g, 8,37 mmols

DMF (formamida dimetila), 30 ml

éter isopropila (IPE), 50 ml

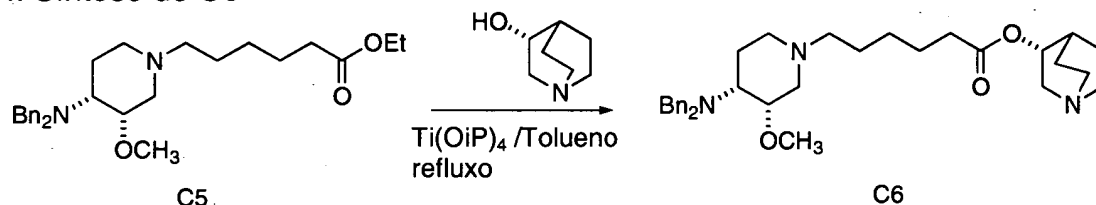
20 água, 50 ml

Procedimento

O reator recebeu base livre (7,2 g), 6-bromo-hexanoato de etila (4,75 g; 0,0214 mol), carbonato de potássio (5,77 g; 0,0418 mol), iodeto de potássio (1,39 g; 8,37 mols), e DMF (30 ml). A mistura foi aquecida a 70°C por uma hora e monitorada por HPLC para determinar a conclusão da reação. Depois de 1 hora, a reação foi resfriada a temperatura ambiente e resfriada rapidamente com 30 ml de água e 50ml de IPE. As camadas de IPE

foram lavadas com água (10 ml, 2 vezes). A concentração deu origem a um óleo amarelado de composto bruto C5 (9,10 g)

f. Síntese de C6



5 Matérias-primas

C5, 9,10 g, 0,0201 mol

(R)-3-quinuclidinol, 5,20 g, 0,0409 mol

Ti(OiP)₄ (isopropóxido de titânio (IV)), 1,16g, 4,08 mmol

tolueno, 120 ml

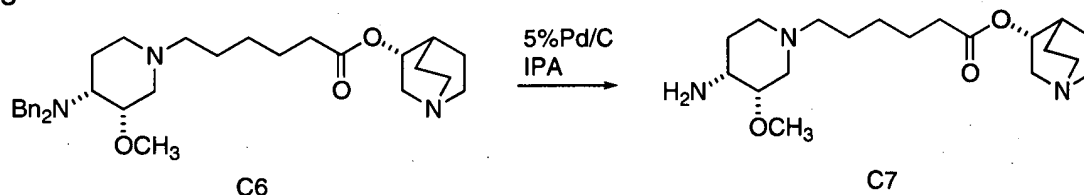
10 éter isopropil, 60 ml

água, 80 ml

Procedimento

Os seguintes itens foram colocados no reator e agitados: C5 (9,10 g; 0,0201 mol), (R)-3-quinuclidinol (5,20 g; 0,0409 mol), Ti(OiP)₄ (1,16 g; 4,08 mmols), e tolueno (120 ml). A reação recebeu uma coluna recheada (24/40; 15 cm de comprimento) e um curto trajeto (24/40), aquecido para destilação do EtOH, IPA e tolueno (temperatura do banho de óleo 160 °C). A mistura foi monitorada por HPLC para determinar a conclusão da reação. Nesta síntese de exemplo, o HPLC mostrou que o material inicial foi inteiramente consumido. A pressão foi reduzida para facilitar a remoção do tolueno. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e resfriada rapidamente com 40 ml de água e 60 ml de IPE, seguida de lavagem das camadas de IPE com água (20 ml, 2 vezes) e concentração, que originou um composto bruto de óleo amarelado C6 (11,70 g).

25 g. Síntese de C7



Matérias-primas

C6, 11,70 g, 0,0220 mol

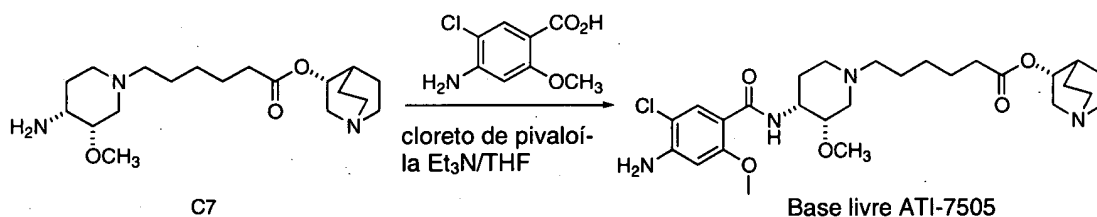
5% Pd/C, 1,0 g

IPA, 30 ml

Procedimento

- 5 C7 (11,70g), 5%Pd/C (1,0g) e IPA (30 ml) foram colocados no reator de hidrogenação (N₂ inerte; H₂ a 5 atmosferas). A mistura foi agitada e aquecida em imersão em água de 70°C por 7 horas. A mistura foi monitorada por HPLC e TLC para determinar a conclusão da reação, que demonstrou que o material inicial foi inteiramente consumido. A reação foi resfriada a
- 10 temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de celite, com lavagem de IPA. O filtrato foi concentrado para dar origem a 6,66 g de óleo bruto de C7

h. Síntese da base ATI-7505



15 Matérias-primas

ácido 4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzóico, 5,0 g, 0,0249 mol

THF, 30 g

triethylamina, 4,7 g, 0,0465 mol

cloreto de pivaloíla, 2,7 g, 0,0225 mol

20 C7, 6,66g g, 0,0189 mol

cetona dietila (DEK), 100 ml

HCL 32%

água

NaOH 45%

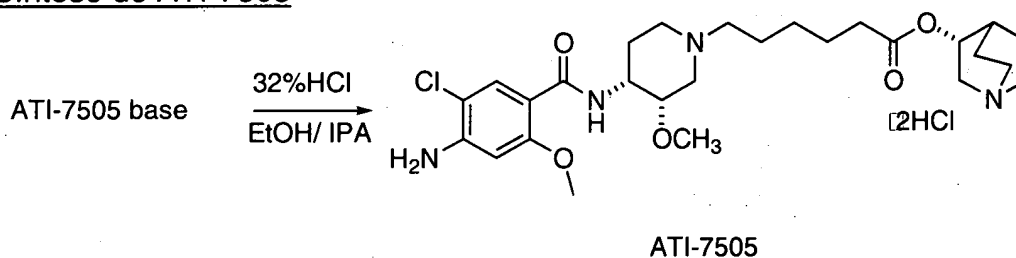
25 Procedimento

Cloreto de pivaloíla (2,7 g; 0,0225 mol) foi acrescentado gota a gota a uma solução de ácido 4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzóico (5,0 g; 0,0249 mol) e triethylamina (4,7 g; 0,0465 mmol) em THF (20g) a temperatura

ambiente. A reação ficou nebulosa quando adicionada e depois de 60 minutos, a este anidrido pré-formado foi adicionada uma solução de C7 (6,66g; 0,0189 mol) em THF (10g), sendo agitada em temperatura ambiente. HPLC e TLC demonstraram que os materiais iniciais foram inteiramente consumidos.

A mistura foi resfriada rapidamente com água (40 ml) e DEK (40 ml), e acrescentou-se HCL 32% ao pH=4,0. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 ml; 2 vezes) e a camada aquosa foi coletada. Foi adicionado DEK (60 ml) à camada aquosa e NaOH 45% foi acrescentado ao pH=12. Extrair, separar e drenar a camada aquosa. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (10ml; 2 vezes) e concentradas para dar origem a uma base ATI-7505 em óleo amarelado (12,01g).

i. Síntese de ATI-7505



Base livre ATI-7505

15 Matérias-primas

Base ATI-7505, 12,01 g

Etanol (EtOH), 50 ml

IPA, 70 ml

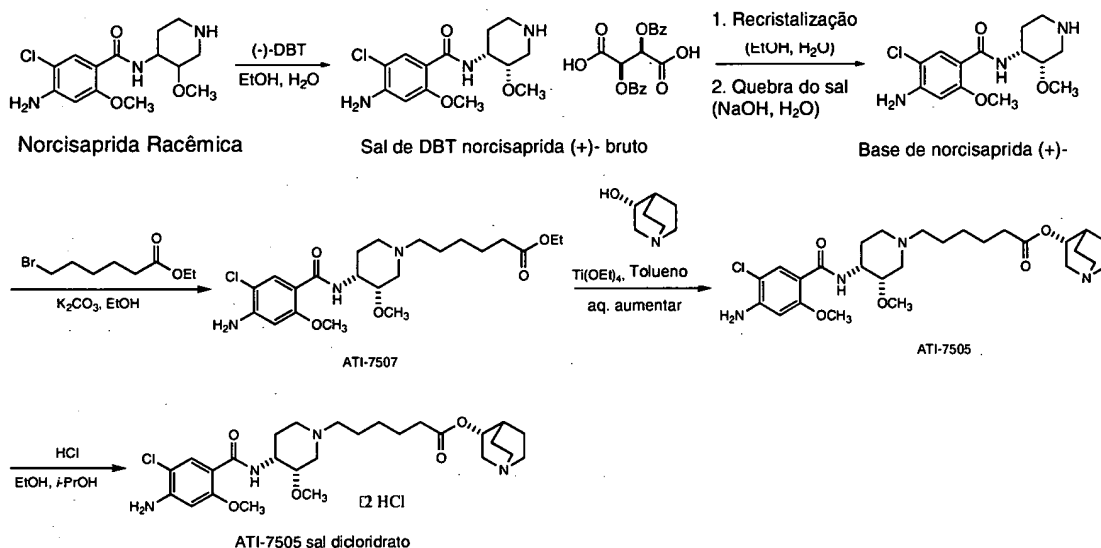
HCL 32%

20 Procedimento

As 12,01g de produto bruto da base ATI-7505 foram dissolvidas em 50 ml de EtOH. HCl 32% concentrado foi adicionado lentamente com agitação para pH=4,1. Após agitação aproximadamente por 16 horas, 50ml de IPA foram acrescentados e a reação foi agitada por mais 2 horas. A parte sólida foi filtrada e lavada com 20ml de IPA. A parte sólida foi seca até atingir peso constante para obtenção de 9,71g de ATI-7505 como sólido branco. A pureza de HPLC era de 98,65%.

Exemplo 1

Preparação de éster 1-aza-biciclo-2,2,2-oct-3'R-ila de ácido 6-[4R-(4-amino-5-cloro-2-metóxi-benzoilamino)-3S-metóxi-piperidin-1-ila]hexanóico e (sal de dicloridrato)



5 Etapa 1 : Resolução da Norcissaprida Racêmica

O (-)-2,3-dibenzoil-L-ácido tartárico ((-)-DBT, aproximadamente uma parte por peso) foi dissolvido em etanol e filtrado para remover partículas residuais. Separadamente, a norcissaprida racêmica (aproximadamente 0,8 partes em peso) foi dissolvida em uma mistura de etanol e água e então filtrada. O filtrado foi aquecido até aproximadamente 75°C antes da adição da solução de (-)-DBT. Após agitação a essa temperatura por aproximadamente 30 minutos, a mistura foi lentamente resfriada por várias horas até 5°C, e o sal produzido foi coletado por filtração a vácuo e lavado com mistura de EtOH/H₂O. A massa úmida obtida foi recristalizada a partir de EtOH/H₂O por aquecimento até 79°C e resfriamento lento até 5°C como anteriormente. O produto foi coletado em filtro a vácuo e lavado com EtOH/H₂O para a obtenção de uma massa úmida.

A massa úmida foi suspensa em água e o pH foi ajustado para aproximadamente 12 usando NaOH aq a 7% (P/P). NaOH A suspensão resultante foi agitada por aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente antes da filtração a vácuo, lavagem do material sólido com água e secagem a vácuo. O produto foi então retratado com (-)-DBT para formar o sal, pelo

mesmo procedimento geral descrito acima. O sal isolado foi então neutralizado com NaOH aq., como descrito acima. O produto foi isolado em um filtro e secado como antes, para fornecer a base de (+)-norcisaprida (aproximadamente 0,25 partes em peso). O e.e. por análise quiral por HPLC foi de aproximadamente 100% de (+)-norcisaprida. A rotação óptica foi de aproximadamente +5° (metanol, 25°C e 589 nm), confirmando o isômero positivo da norcisaprida.

Etapa 2 : Acoplamento com 6-bromohexanoato de etila

(+)-Norcisaprida (aproximadamente 1 parte em peso), carbonato de potássio (aproximadamente 0,48 parte em peso) e iodeto de potássio (aproximadamente 0,063 parte em peso) foram suspensos em etanol anidro USP. 6-bromo-hexanoato de etila (aproximadamente 0,76 parte em peso) foi adicionado à suspensão, a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida em refluxo até o fim da reação. Subseqüente ao resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada para remover, por exemplo, sólidos inorgânicos, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida até aproximadamente metade do volume. O produto foi precipitado pela adição lenta do material bruto a água fria (aproximadamente 13 partes em peso) com agitação rápida. O precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com água, e então reprecipitado mais duas vezes por dissolução em etanol anidro e adição lenta em água fria, como anteriormente. A massa úmida resultante foi lavada com n-heptano e re-suspensa em acetato de etila e n-heptano (1:9; v/v) e agitada por aproximadamente 1 hora antes da filtração e secagem a vácuo para produzir 0,73 parte em peso do produto acoplado como sólido branco.

Etapa 3 : Acoplamento com (R)-3-Quinuclidinol e formação de sal di-hidrocloreto

O éster (1 parte em peso) e (R)-3-quinuclidinol (aproximadamente 1,12 partes em peso) foram suspensos em tolueno antes da adição lenta de etóxido de titânio (IV) (aproximadamente 0,5 parte em peso) à suspensão sob agitação. A mistura foi aquecida até aproximadamente 91°C sob um fluxo de nitrogênio, e vácuo parcial foi aplicado ao frasco através de uma aparelhagem de destilação de modo a remover o etanol azeotropicamente. Foi

adicionado tolueno conforme o necessário para manter um mínimo de volume de solvente no frasco. A reação foi considerada completa após 33 horas.

A mistura foi resfriada até aproximadamente a temperatura ambiente e extraída cinco vezes com água. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi re-dissolvido em EtOH/PrOH (aproximadamente 1:1 v/v) e então filtrado através de um filtro de membrana de 0,45 micron para remover quaisquer particulados. Adicionou-se lentamente ácido clorídrico concentrado ao filtrado sob agitação para precipitar o produto desejado como sal de di-cloridrato. A suspensão resultante foi agitada por várias horas a temperatura ambiente e coletada por filtração a vácuo e lavada com EtOH/PrOH (1:1; v/v) para fornecer 0,53 parte em peso do produto de sal bruto.

O sal de di-cloridrato bruto foi re-suspenso em etanol e aquecido em refluxo antes do resfriamento até a temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora. O produto foi coletado por filtração a vácuo e lavado com etanol, e depois seco ao ar. Os sólidos foram re-suspensos em etanol e aquecidos até aproximadamente 55°C para obter uma solução límpida, antes de adicionar isopropanol aquecido, e deixou-se o produto precipitar por resfriamento lento até a temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada por várias horas antes da filtragem a vácuo e da lavagem com, por exemplo, isopropanol. O produto foi seco a vácuo, inicialmente a temperatura ambiente por várias horas, e depois a aproximadamente 55°C até a obtenção de peso constante.

Exemplo 2 [de aplicação anterior]

Pode-se obter norcisaprida (+) e (-) a partir de sua mistura racêmica pela resolução de enantiômeros, usando os meios convencionais, como ácidos opticamente separados, de acordo com o método descrito na Patente norte-americana 6.147.093 ou em "Enantiomers, Racemates and Resolutions", de autoria de J. Jacques, A. Collet e S.H. Wilen (Wiley-Interscience, Nova York, NY), ou em S.H. Wilen et al., Tetrahedron (1977) 33.2725. Os 4 isômeros foram obtidos em quantidades pequenas (poucos mg) pelo uso de cromatografia preparativa em coluna, seguida pela evapo-

ração do solvente. Este método é útil para a preparação de pequenas amostras para fins analíticos e de caracterização. Esse é um método padrão de separação, usado rotineiramente em laboratórios analíticos para isolar e caracterizar metabolitos.

- 5 As possíveis seqüências de síntese para o Composto IV, Composto VI e (+)-Composto II são descritas abaixo, usando a (+)-norcisaprida como material inicial. As seqüências para o Composto III, Composto V e (-)-Composto II são idênticas, mas usam (-)-norcisaprida como material inicial. Preferencialmente, no entanto, os métodos e processos dos Métodos 2-5
- 10 são usados para gerar Compostos II-IV e os demais compostos da invenção. Mais preferencialmente, os métodos de Métodos 3-5 são usados para sintetizar compostos da invenção.

Exemplo 3 [de aplicação anterior]

Produção de etila éster de (+)-Composto II

- 15 Uma mistura equimolar de (+)-norcisaprida e 6-bromohexanoato de etila (1 equivalente cada), uma quantidade catalítica de KI, e K_2CO_3 (2 equivalentes) em DMF é aquecida até aproximadamente 60°C por várias horas ou até que a análise de TLC indique o fim da reação. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, é adicionada água e a mistura é extraída
- 20 com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados são lavados sucessivamente com água, solução de $LiCl_{(aq)}$ a 10% e salmoura, e então secos com Na_2SO_4 . A concentração fornece etila éster do (+)-composto II.

Produção de (+)-Composto II

- 25 Uma mistura de etila éster do (+)-composto II, conforme acima (1 eq.), KOH (2M, 5 eq.) em MeOH e THF (suficiente para dissolver) é agitada a temperatura ambiente por aproximadamente 1 a 2 horas. O MeOH e o THF são removidos a vácuo e o resíduo é diluído em água. Lavar com um solvente orgânico, como o EtOAc. A camada aquosa é acidificada até pH -5 usando HCl. O precipitado é filtrado e seco, para fornecer (+)-Composto II.

30 Produção do Composto IV e do Composto VI

 Uma mistura de (+)-Composto II (1 eq.), sal de ácido clorídrico e (R)-(-)-3-quinuclidinol (1 eq.), EDAC (1 eq.) e DMAP (1 eq.) em DMF é aque-

cida a aproximadamente 50°C por uma noite. Após o resfriamento e diluição com água, a mistura é purificada por cromatografia ou cristalização para fornecer o Composto IV. De forma similar, se (S)-(+)-quinuclidinol for usado, obtém-se o Composto VI.

- 5 Os compostos a seguir são preparados essencialmente de acordo com métodos e procedimentos descritos acima, especialmente de Métodos 2-5 e mais preferencialmente de acordo com os Métodos 3-5. Os nomes dos compostos foram gerados usando ChemDraw Ultra versão 8.03, disponível pela Cambridgesoft Corporation ou software ACD Namepro, versão 6.0.

Tabela de compostos
6-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-ol)hexanoato de (3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ila;
6-((3R,4S)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-ol)hexanoato de (3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ila;
6-((3R,4S)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-ol)hexanoato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ila;
6-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-ol)hexanoato de 8-metila-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ila;
ácido 4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il)acetil)amino] benzoico;
4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il)acetil)amino]benzoato de metila;
4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il)acetil)amino]benzoato de metila;
4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il)acetil)amino]benzoato de metila;
4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il)acetil)amino]benzoato de etila;
4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il)acetil)amino]benzoato de isopropila;
4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il)acetil)amino] benzoato de 2-metoxietila;
4-[(4-((3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il)acetil)amino] benzoato de 2-pirrolidin-1-iletila;

Tabela de compostos
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)amino] benzoato de 1-metilpiperidin-4-ila;
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)amino] benzoato de 2-piridin-2-iletila;
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)amino] benzoato de 2-(dimetilamino)etila;
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)amino] benzoato de 1-metilpiperidin-3-ila;
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]acetil)amino] benzoato de 2-morfolin-4-iletila;
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)amino] benzoato de 1,4-dimetilpiperidin-4-ila;
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]acetil)amino] ácido benzóico;
4-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)amino] benzoato de 2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino) etila;
ácido 1-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)piperidina-4-carboxílico
1-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)piperidina-4-carboxilato de metila;
1-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]acetil)piperidina-4-carboxilato de metila;
1-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]acetil)piperidina-4-carboxilato de metila;
1-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)piperidina-4-carboxilato de etila;
1-[[[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]acetil)piperidina-4-carboxilato de 2-metoxietila;
ácido 4-[[[2-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]etil)(metil)amino]metil] benzóico;
4-[[[2-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]etil)(metil)amino]metil]benzoato de metila;
4-[[[2-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]etil)amino]metil]benzoato de metila;
4-[[[2-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]etil)amino]metil]benzoato de isopropila;

Tabela de compostos
4-[[[(2-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidina-1-il]etil)amino]metil]benzoato dicloridrato de etila;
4-[[[(2-[(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il]etil)amino]carbonil]benzoato de (3R)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ila;
6-[(3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidina-1-il]hexanoato de (R)-quinuclidin-3-il; ou
ácido 6-[(3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il] hexanóico

Formulação, Administração e Usos

As dosagens e formas de administração dos compostos descritos são similares àquelas já usadas na área e conhecidas do pessoal capacitado (vide, por exemplo, Physicians' Desk Reference, 54th Ed., Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000).

- 5 A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica do equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida no tratamento agudo ou crônico de doenças e/ou distúrbios aqui descritos variará com a gravidade da condição a ser tratado e com a forma de administração. A dose, e provavelmente sua frequência, variarão também de acordo com a idade, peso e resposta de cada paciente. Em geral, a dose diária total, para os equivalentes estruturais e/ou funcionais da cisaprida, para as condições aqui descritas, varia de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, em doses únicas ou divididas. Preferivelmente, a dose diária varia entre aproximadamente 5 mg e
- 10 aproximadamente 100 mg, em doses únicas ou divididas enquanto, mais preferivelmente, uma dose diária varia entre aproximadamente 5 mg e aproximadamente 75 mg, em doses únicas ou divididas. É preferível que as doses sejam administradas de 1 a 4 vezes ao dia. No tratamento do paciente, a terapia deve ser iniciada com uma dose menor, talvez aproximadamente 5
- 15 mg a aproximadamente 10 mg, e aumentada até aproximadamente 50 mg ou mais, dependendo da resposta global do paciente. É ainda recomendado que crianças, pacientes acima de 65 anos e os portadores de disfunção renal ou hepática recebam inicialmente doses baixas e que elas sejam quantificadas com base na resposta de cada indivíduo e na concentração sangüí-
- 20

nea. Pode ser necessário utilizar dosagens fora destes limites em alguns casos, como será notado pelos versados na técnica. Além disso, sabe-se que o clínico ou médico saberão como e quando interromper, ajustar ou terminar a terapia, dependendo da resposta individual do paciente.

5 Os compostos da presente invenção podem ser formulados de acordo com os métodos conhecidos da preparação de composições farmacologicamente úteis. As formulações são descritas detalhadamente em diversas fontes, conhecidas e disponíveis aos versados na técnica. Por exemplo, Pharmaceutical Science de E.W. Martin da Remington descreve as formula-
10 ções que podem ser usadas com esta invenção. Em geral, as composições da presente invenção são formuladas de modo que uma quantidade efetiva do(s) componente(s) bioativo(s) seja combinada com um veículo adequado, para facilitar a administração eficiente da composição.

As composições da presente invenção incluem composições
15 como suspensões, soluções e elixires; aerossóis; ou veículos como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, ligantes, agentes desintegrantes e similares, no caso de preparações sólidas orais (como pós, cápsulas e comprimidos), sendo as preparações orais sólidas preferíveis às preparações orais líquidas. Uma preparação sólida preferível é na forma de cápsulas. A preparação sólida mais preferível é
20 na forma de comprimidos. As quantidades preferíveis de ingrediente ativo (isto é, um equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida), em apresentação sólida, são de aproximadamente 5 mg, 10 mg e 25 mg.

Além disso, os veículos aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos.
25 dos. As preparações sólidas incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, cachets, supositórios e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias capaz de atuar como diluente, agente flavorizante, solubilizante, lubrificante, agente de suspensão, ligante, conservante, agente de desintegração de comprimido ou material encapsulante.

30 As composições farmacêuticas descritas podem ser subdivididas em doses unitárias contendo as quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de apresentação pode ser uma preparação embalada, como

comprimidos, cápsulas e pós acondicionados em recipientes de papel ou plástico ou em frascos ou ampolas. Pode também ser uma preparação ou formulação de base líquida a ser incorporada a produtos alimentícios sólidos, goma de mascar ou tablete.

5 Além das formas comuns de apresentação especificadas acima, os compostos da presente invenção podem ainda ser administradas por meio de liberação controlada e/ou dispositivos de distribuição, como aqueles descritos nas Patentes norte-americanas No 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123 e 4.008.719, cujas descrições são incorporadas a este
10 documento por referência, em todos os seus termos.

Qualquer forma de administração adequada pode ser empregada para fornecer ao paciente uma dosagem efetiva de um equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida. Por exemplo, podem ser empregadas as formas de administração oral, retal, parenteral (subcutânea, intramuscular,
15 intravenosa), transdérmica e outras similares. As formas de apresentação incluem comprimidos, pastilhas, dispersão suspensões, soluções, cápsulas, adesivos e similares.

Um aspecto da invenção fornece métodos e/ou processos para sintetização de compostos e composições na invenção.

20 Um aspecto da invenção fornece um método de tratamento da doença do refluxo gastroesofágico em mamíferos, enquanto reduz substancialmente os efeitos adversos concomitantes associados à administração da cisaprida, que consiste em administrar a um ser humano que necessite de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um equivalente
25 estrutural e/ou funcional da cisaprida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um aspecto preferível é o tratamento da doença do refluxo gastroesofágico em seres humanos.

Outro aspecto da invenção fornece uma composição para o tratamento de um ser humano que sofra de doença do refluxo gastroesofágico,
30 que consiste em uma quantidade terapeuticamente eficaz de um equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um método que produz efeito antiemético em mamíferos, enquanto reduz substancialmente os efeitos adversos concomitantes associados à administração da cisaprida, que consiste em administrar a um mamífero que necessite de tal terapia antiemética uma quantidade terapeuticamente eficiente de um equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano.

Em um aspecto adicional, a presente invenção inclui uma composição antiemética para o tratamento de um mamífero que necessite de uma terapia antiemética, que consiste em uma quantidade terapeuticamente eficiente de um equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da invenção inclui um método de tratamento de um distúrbio causado por disfunção da motilidade gastrointestinal em mamíferos, que consiste em administrar a um mamífero que necessite de tratamento para disfunção da motilidade gastrointestinal uma quantidade terapeuticamente eficaz de um equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida, ou um sal do mesmo farmaceuticamente aceitável. Os distúrbios causados por disfunção da motilidade gastrointestinal incluem, a título de exemplo, dispepsia, gastroparesia, constipação, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano.

A observação de que a cisaprida entra no sistema nervoso central e se liga aos receptores 5HT₄ indica que a cisaprida pode ter efeitos mediados centralmente. A cisaprida é um potente ligante nos receptores 5HT₄ e esses receptores estão localizados em várias áreas do sistema nervoso central. A regulação dos sistemas serotoninérgicos tem vários efeitos comportamentais. Assim, os compostos da presente invenção podem ser usados no tratamento de: 1) doenças cognitivas, incluindo, entre outras mal de Alzheimer; 2) doenças comportamentais, incluindo, entre outras, esquizofrenia, manias, transtorno obsessivo compulsivo, e distúrbios de uso de substâncias psicoativas; 3) distúrbios de humor, entre outros, depressão e ansiedade; e 4) distúrbios de controle de funções autonômicas, entre outras, hipertensão

essencial e distúrbios do sono.

Desse modo, a presente invenção fornece também métodos para o tratamento de distúrbios cognitivos, comportamentais, de humor ou de controle das funções autônomas em mamíferos, que consistem em uma
5 quantidade terapeuticamente eficiente de um equivalente estrutural e/ou funcional da cisaprida, ou um sal dela farmacologicamente aceitável. Preferivelmente, o mamífero é um ser humano.

ATI-7505 se liga com grande afinidade aos receptores 5-HT₄

O receptor 5-HT₄ é conhecido por ser o principal subtipo de receptor envolvido na atividade procinética da cisaprida no intestino. ATI-7505
10 tem grande afinidade vinculante com 5-HT₄ e com receptor IC₅₀ de baixa concentração nanomolar. Conforme mostra a Tabela 1, a afinidade de ATI-7505 com o receptor 5-HT₄ foi 18 vezes maior que a da cisaprida, e pelo menos 360 vezes maior que o principal metabolito do ATI-7505, o ácido carboxílico.
15

Tabela 1

Ligação ao receptor 5-HT₄

Composto	Receptor 5-HT ₄		
	Tecido estriado de cobaia		
	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	n _H
ATI-7505	8,3	1,4	0,7
ATI-7500	>3,000	>500	---
Cisaprida	150	24,9	0,8

n_H, Coeficiente de Hill

antagonista de referência prototípico do receptor 5-HT₄ [3H]GR113808 (0,70 nM)

ATI-7505 é um agonista parcial altamente potente no receptor 5-HT₄ humano

20 ARYx realizou ensaios *in vitro* baseados na estimulação de adenílil ciclase em células projetadas para expressar o receptor 5-HT₄ humano com estabilidade. O ATI-7505 provou ser um agonista do receptor 5-HT₄ altamente potente, enquanto que seu principal metabolito, ATI-7500, era rela-

tivamente fraco (figura 1 e tabela 2). O EC_{50} estimado do ATI-7505 (4 nM) foi aproximadamente 10 vezes menor que o da cisaprida (49 nM) e aproximadamente 100 vezes menor que o do ATI-7500 (395 nM). Com base em seu valor de E_{max} estimado, o ATI-7505 teve 85% da eficácia da 5-HT (serotonina) (Tabela 2), demonstrando que o ATI-7505 é um agonista parcial dos receptores HT_4 .

Tabela 2

Potência e eficácia (atividade intrínseca) no receptor 5-HT₄ humano

Composto	<u>Potência</u>		<u>Eficácia</u>
	EC_{50}	pEC_{50}	% de 5HT (serotonina)
5-HT (serotonina)	46	7	NA
ATI-7505	4	8,45	85
ATI-7500	395	6,40	81
Cisaprida	49	7	77
EC ₅₀ , concentração causando aumento máximo de 50% na tividade da adenilil ciclase			
pEC ₅₀ , logaritmo negativo de EC ₅₀			

ATI-7505 acelera o esvaziamento gástrico em cães alimentados Para caracterizar os efeitos do ATI-7505 no esvaziamento gástrico, os experimentos foram realizados em um modelo pós-prandial, envolvendo cães conscientes equipados com conjuntos de transdutores de tensão instalados no estômago e no intestino delgado. O objetivo dos experimentos era medir o tempo necessário para as contrações motoras de migração (MMCs) retornarem ao nível inicial após a ingestão de refeição sólida. Uma diminuição do tempo de retorno das MMC induzidas por fármaco indicou um fim prematuro do período digestivo, devido ao esvaziamento gástrico acelerado. Imediatamente após o término de uma MMC no intestino delgado médio, várias doses de fármacos de teste (veículo, ATI-7505 ou cisaprida) foram injetadas intravenosamente (IV) por 20 minutos. Ao fim da injeção do fármaco, os cães foram alimentados. As contrações intestinais foram registradas por no mínimo 60 minutos antes do início da injeção do fármaco, para estabelecer o estado de jejum e para identificar o início das MMC no duodeno, e ao menos 30 minutos após o retorno das MMC no duodeno. As comparações quantitativas dos

tratamentos foram baseadas no tempo de retorno das MMC como índice do esvaziamento gástrico seguinte à ingestão de alimentos sólidos. Como resume a Figura 2, o ATI-7505 diminuiu significativamente o tempo de retorno das MMC, indicando uma aceleração do esvaziamento gástrico em cães normais alimentados. A cisaprida mostrou um padrão de ação similar.

O ATI-7505 aumenta a atividade motora gástrica e do intestino delgado com efeitos insignificantes sobre a atividade colônica

Os experimentos foram realizados em cães conscientes e em jejum para avaliar a atividade gástrica, colônica e do intestino delgado do ATI-7505, comparadas às da cisaprida. A meta específica era determinar os tamanhos de dose de ATI-7505 (IV e oral) que imitem mais estreitamente o padrão e magnitude da atividade contrátil causada pela cisaprida em doses terapêuticas típicas em cães (0,5 mg/kg IV; 1 mg/kg oral).

Quando ministrados via IV e oral, tanto o ATI-7505 quanto a cisaprida causaram efeitos procinéticos no intestino do cão. O início de ação ocorreu tipicamente dentro de 1 a 2 minutos e dentro de 25 a 30 após a administração IV e oral, respectivamente. O efeito do ATI-7505 na atividade motora gástrica e do intestino delgado imitou o da cisaprida. Como a cisaprida, o ATI-7505 pareceu causar estimulação dose-dependente da contratilidade antral e do intestino delgado, com relativamente pouco efeito sobre a atividade motora colônica. Os efeitos procinéticos causados pelo ATI-7505 no trato GI superior ocorreram juntamente com um pequeno mas significativo ($p < 0,05$) aumento na frequência de contrações gigantes de migração (GMC).

O ATI-7505 não foi associado ao desenvolvimento de contrações retrógradas gigantes de migração (RGC). Como a cisaprida, o ATI-7505 teve um efeito mínimo nas características de MMC do antro, assim como do intestino delgado proximal, médio e distal. Com relação à frequência de MMC e a duração da fase III, apenas uma diferença significativa foi notada: A administração oral de ATI-7505 aumentou a frequência de MMC no intestino delgado proximal com relação aos controles. Os cães toleraram bem as doses IV e orais de ATI-7505 e não exibiram efeitos colaterais como

diarréia, anorexia ou perda de peso.

No geral, os resultados demonstraram que, em uma base de mg/kg, o ATI-7505 foi aproximadamente duas vezes mais potente que a cisaprida. Além disso, as ações do ATI-7505, como as da cisaprida, foram consistentes com um mecanismo envolvendo a facilitação da liberação de acetilcolina dos neurônios entéricos em vez de uma ação direta da musculatura lisa. Em resumo, o ATI-7505 aumenta a atividade motora gástrica e do intestino delgado de maneira similar à da cisaprida, com efeitos mínimos na atividade colônica.

10 O metabolismo do ATI-7505 é independente de CYP-450

Com base nos dados dos microssomos humanos pesquisados, o ATI-7505 sofre biotransformação em um único metabolito, ATI-7500, que não parece estar sujeito a metabolismo adicional. A conversão de ATI-7505 em ATI-7500 não era dependente da presença de NADPH. Assim, o principal caminho para a biotransformação do ATI-7505 ocorre independentemente das enzimas CYP450.

O ATI-7505 não inibe as enzimas CYP450

Para testar o potencial do ATI-7505 e/ou seu principal metabolito, ATI-7500, para atuar como inibidor da CYP450, essas duas moléculas foram examinadas com o Gentest SupersomesTM. Compatível com os relatos publicados, a cisaprida teve atividade inibitória significativa contra as isoformas da enzima CYP450, CYP3A4, 2D6 e, em menor grau, 2C9. Nem o ATI-7505 nem seu principal metabolito, o ATI-7500, demonstraram atividade inibitória significativa contra essas três isoformas da CYP450, nem contra um grupo de outras isoformas com função conhecida no metabolismo da fármaco.

ATI-7505 tem afinidade insignificante para o canal cardíaco, I_{Kr}

O componente rápido da corrente retificadora de potássio (K^+) em seres humanos (I_{Kr} humano) é um canal de K^+ codificado pelo gene hERG (human-ether-a-go-go-related gene). A cisaprida é conhecida por produzir prolongações do intervalo QT pela obstrução do I_{Kr} e foi, portanto, de interesse para determinar se ATI-7505 e ATI-7500 têm efeitos inibitórios im-

portantes sobre o I_{Kr} humano. O sistema de testes eram células HEK-293 de mamíferos expressando os canais hERG de K^+ , nos quais a corrente de potássio foi medida pela técnica de patch-clamp na célula inteira. A ordem dos valores de IC_{50} foi: Cisaprida (9,5 nM) > ATI-7505 (24.521 nM) > ATI-7500 (204.080 nM) (Tabela 3). No geral, as descobertas indicam que o ATI-7505 tem um potencial pró-arritmico significativamente menor que a cisaprida e sugerem que tanto o ATI-7505 quanto o ATI-7500 têm afinidade insignificante para canais I_{Kr} humanos.

Tabela 3

Inibição da atividade de I_{Kr}

Composto	Atividade de I_{Kr} em células HEK	
	% I_{Kr} controle (10.000 nM)	IC_{50}
ATI-7505	78,0	24521
ATI-7500	88,9	204080
Cisaprida	0	9,5
Os dados foram normalizados para % extremas de I_{Kr} do controle (corrente obtida sem fármaco ou veículo presente)		

O ATI-7505 não induz alterações eletrofisiológicas importantes no coração de cobaias

Os efeitos eletrofisiológicos do ATI-7505 sobre o coração foram examinados em corações isolados e perfundidos de cobaias. O estudo examinou ATI-7505, ATI-7500 e cisaprida, cada um deles testado em concentrações até 10.000 nM. O nível de efeito não observado (NOEL) foi definido como a maior concentração da substância em teste que não mostrava uma resposta significativamente diferente do nível inicial ($p < 0.05$). Os seguintes 6 parâmetros cardíacos foram testados: (1) Intervalo de QT; (2) $MAPD_{90}$; (3) intervalo de AS; (4) intervalo de QRS; (5) intervalo de AH e (6) HV. Enquanto o ATI-7505 foi um regulador muito fraco dos parâmetros eletrofisiológicos do coração, seu metabolito ATI-7500 não apresentou qualquer atividade eletrofisiológica (Tabela 4). O NOEL para o ATI-7500 foi > 10.000 nM para todo o conjunto de 6 parâmetros cardiovasculares. Como a cisaprida teve um NO-

- EL de 10 nM para o conjunto combinado de 6 parâmetros cardíacos testados, enquanto o ATI-7505 teve um NOEL combinado de 1.000 nM, o ATI-7505 parece não ter a potência da cisaprida para regulação dos parâmetros eletrofisiológicos do coração. No geral, as descobertas demonstraram que o
- 5 ATI-7505 é significativamente mais seguro que a cisaprida com relação ao potencial de induzir flutuações eletrofisiológicas importantes no coração.

Tabela 4

Parâmetros eletrofisiológicos cardíacos perfundidos isolados

Parâmetros eletrofisiológico	Nível de efeito não observado (NOEL)		
	Cisaprida	ATI-7505	ATI-7500
Intervalo QT	10	1.000	> 10.000
MAPD ₉₀	10	1.000	> 10.000
Intervalo de AS	100	> 10,000	> 10.000
Intervalo de QRS	1.000	> 10,000	> 10.000
Intervalo de AH	1.000	> 10,000	> 10.000
Intervalo de HV	1.000	1.000	> 10.000
Parâmetros combina- dos	10	1.000	> 10.000

Todas as moléculas foram testadas no nível mínimo 10, 100, 1.000, e 10.000 nM.

A não ser para os valores relatados como > 10,000 nM, foi observada uma diferença significativa ($p < 0.05$) com relação ao nível mínimo quando as moléculas foram testadas em nível dez vezes maior.

Metabolismo em preparações microssômicas humanas

- 10 O metabolismo desses compostos foi estudado em microssomos humanos pesquisados na presença e ausência do cofator NADPH do Citocromo P-450, e tanto o desaparecimento do original quanto o aparecimento do metabolito ácido correspondente, isto é, do isômero correspondente do composto II, foram monitorados com o tempo.
- 15 Como mostra a Tabela 5, os compostos III e IV foram rapidamente hidrolisados por esterase em seus respectivos metabolitos (+) e (-)-

composto II. O metabolismo não foi dependente da CYP450, já que a taxa de hidrólise foi independente da presença de NADPH, que é um fator necessário para a função da CYP450. Em contraste, os ($\pm$)-S compostos V e VI pareceram ser bastante estáveis com o tempo sob as mesmas condições.

- 5 Nesse experimento, a quantidade de substrato (compostos III, IV, V e VI) restante na reação após 5, 60 e 90 minutos foi avaliada por um método H-PLC-MS acoplado. Essa quantidade restante foi correlacionada com o aparecimento do composto metabolito II. A soma do substrato restante e do composto II foi constante com o tempo e igual à quantidade do material inicial no instante zero, indicando assim que a hidrólise foi a única reação metabólica a ocorrer.

Tabela 5: os compostos testados foram incubados em preparação de microssomos humanos pesquisados na presença do cofator NADPH. A quantidade restante de composto de teste e o aparecimento do composto metabolito II foram monitorados por 90 minutos.

<i>Composto testado</i>	<i>Compostos III e IV</i>			<i>Compostos V e VI</i>		
Tempo	Composto testado restante (ng/mL)	Metabolito (ng/mL)	Soma	Composto testado restante (ng/mL)	Metabolito (ng/mL)	Soma
5	31,3	2	33,3	32,9	1,5	34,4
60	20,7	14,5	35,2	29,9	1,5	31,4
90	16,9	19,4	36,3	31,9	1,5	33,4

Metabolismo em sangue humano fresco

- Os compostos testados foram dissolvidos em DMSO para fazer uma solução padrão a 12,5 mM, e diluídos com água até uma concentração final de 2,5mM (DMSO/H₂O= 20/80). Foi coletado em tubos heparinizados sangue fresco de 3 doadores humanos e esse sangue foi armazenado em gelo até a incubação. Aliquotas separadas de sangue de cada doador foram pipetadas em tubos de centrifugação de 1,5 mL, e os tubos foram pré-incubados em um banho de água sob agitação, a 37°C, por 5 minutos. A reação foi iniciada pela adição de 10 μ L do composto de teste padronizado adequado a cada tubo (concentração final = 100 μ M). Foi realizado o resfriamento rápido das incubações após 0, 5, 15, 30 e 60 minutos pela adição de

acetonitrila (750 mL); essas incubações foram então centrifugadas a 12.000 rpm por 2 minutos e o sobrenadante foi analisado com um sistema Agilent 1100 HPLC. As separações foram realizadas em uma coluna Keystone Intersil ODS2, 250X4,6mm, 5 m. A fase aquosa móvel consistiu em tampão de acetato de amônio a 20 mM (pH 5,7) e na fase orgânica de acetonitrila. Foi usado um gradiente: a condição inicial consistia em 20% de acetonitrila por 1 minuto. A concentração de acetonitrila foi aumentada linearmente para 90% nos 8 minutos seguintes e mantida nesse nível por 1 minuto. O sistema foi então reciclado para as condições iniciais durante 1 minuto e mantido assim por 4 minutos antes da injeção seguinte. A área do pico original foi determinada pela monitoração da absorbância a 240, 254 e 290 nM. Os resultados foram expressos como quantidade do composto inicial restante e os dados foram submetidos a análise cinética com WinNonLin. As meia-vidas dos compostos individuais são dadas abaixo, na Tabela 6.

15

Tabela 6

Composto	Configuração diastereomérica		Meia-vida (min)
	"Metade" Norcis	"Metade" Qui-nuclindol	
III	-	R	
Indivíduo 1			12,03
Indivíduo 2			10,37
Indivíduo 3			9,23
Média ± SD			10,5 ± 1,41
IV	+	R	
Indivíduo 1			8,47
Indivíduo 2			8,61
Indivíduo 3			8,58
Média ± SD			8,59±0,077
V	-	S	
Indivíduo 1			> 60 min
Indivíduo 2			> 60 min

Composto	Configuração diastereomérica		Meia-vida (min)
	"Metade" Norcis	"Metade" Qui-nuclindol	
Indivíduo 3			> 60 min
VI	+	S	
Indivíduo 1			> 60 min
Indivíduo 2			> 60 min
Indivíduo 3			> 60 min

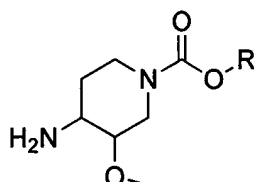
Deve-se entender que os exemplos e aspectos descritos neste documento são apenas para fins ilustrativos, e que várias modificações ou mudanças à luz deles serão sugeridas para pessoas versadas na técnica, devendo ser incluídas dentro do espírito e extensão deste pedido e do escopo das reivindicações anexas. Adicionalmente, todas as patentes, pedidos de patente, pedidos provisórios e publicações relacionados ou citados neste documento são a ele incorporados por referência em todos os seus termos, na medida em que não sejam inconsistentes com os ensinamentos explícitos desta especificação.

- 5
- 10 A invenção, e a maneira e o processo de produzi-la e usá-la, são agora descritas em termos completos, claros, concisos e exatos, de modo a possibilitar a qualquer pessoa capacitada na área à qual ela pertence produzi-la e usá-la. Fica entendido que o precedente descreve os aspectos preferenciais da invenção e que modificações podem ser feitas sem se afastar do
- 15 espírito ou escopo da invenção, conforme apresentada nas reivindicações. Para indicar particularmente e reivindicar distintamente o assunto tratado pela invenção, as seguintes reivindicações concluem esta especificação.

REIVINDICAÇÕES

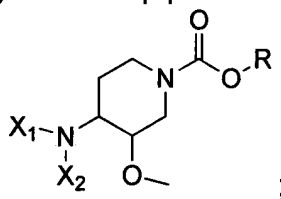
1. Método para a preparação de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila ou sal do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 5 1) conversão do composto 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila

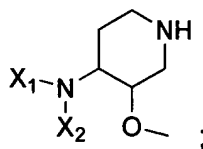


em um sal;

- 2) conversão do sal de 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila em 4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila

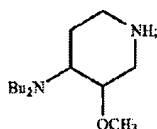


- 10 3) tratamento do 4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila com um hidróxido de metal álcali, para resultar na 3-metoxi-N,N-dibenzilpiperidin-4-amina

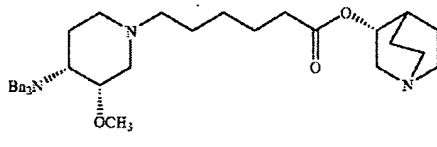


- 4) produção de um sal quiral do isômero cis da 3-metoxi-N,N-dibenzilpiperidin-4-amina, pelo contato de 1 equivalente de 3-metoxi-N,N-dibenzilpiperidin-4-amina com cerca de 0,5 equivalente de um agente de resolução quiral, e isolamento do sal quiral do isômero cis da 3-metoxi-N,N-dibenzilpiperidin-4-amina então produzido;

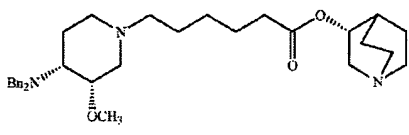
- 5) recristalização opcional do produto da etapa 4;
- 6) basificação do produto da etapa 4 ou 5, para obter a base livre do produto da etapa 4 ou 5



7) contato do produto da etapa 5 com 6-bromo-hexanoato de etila, para render 6-((3S,4R)-4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de etila



8) esterificação do 6-((3S,4R)-4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de etila com (R)-quinuclidin-3-ol e ácido de Lewis, para resultar no 6-((3S,4R)-4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila



9) desproteção do grupo 4-amino do produto da etapa 8, para resultar em 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il] hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila;

10) acilação do produto da etapa 9 com ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico, para render o 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila; e

11) conversão opcional do produto da etapa 10 em sal.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sal da etapa 1 é HCl.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o hidróxido de metal alcali da etapa 3 é KOH.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sal quiral da etapa 4 é ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico.

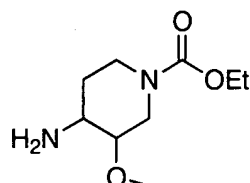
5. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido de Lewis é $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (isopropóxido de titânio (IV)).

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a desproteção do grupo 4-amino é conduzida com $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a acilação do produto da etapa 9 é conduzida com cloreto de pivaloíla.

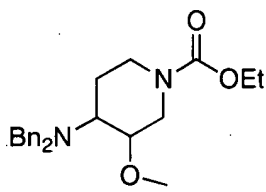
11. Processo para preparo de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila ou sal do mesmo, que inclui:

- 1) a conversão de um composto que é 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila

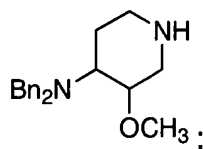


em um sal;

- 2) a conversão do sal de 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila em 4-(difenilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila



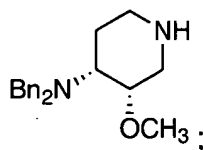
- 3) o tratamento do 4-(difenilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila com um hidróxido metal álcali ou hidreto para resultar em 3-metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina



- 4) o preparo de um sal quiral do isômero de cis de -metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina ao misturar o 3-metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina com um agente de resolução quiral, e o isolamento do isômero cis do sal de 3-metóxi-N,N-difenilpiperidin-4-amina produzido;

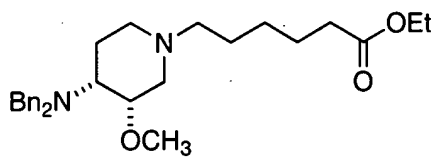
- 5) a recristalização opcional do produto de 4;

- 6) a basificação do produto de 4 ou 5 para resultar na forma de base livre do produto de 4 ou 5

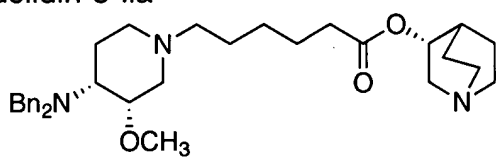


- 7) a mistura do produto de 6 com 6-bromohexanoato de etila pa-

ra produzir 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidina-1-il) hexanoato de etila



- 8) a esterificação de 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de etila com (R)-quinuclidin-3-ol e ácido de Lewis para resultar em 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila



- 9) a desproteção do grupo 4-amino do produto de 8 para resultar em 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-il;

- 10) a acilação do produto de 9 com ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico para resultar em 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-il ;

11) a conversão opcional do produto de 10 em sal.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o sal da etapa 1 é HCl.

13. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o hidróxido metal alcali da etapa 3 é KOH.

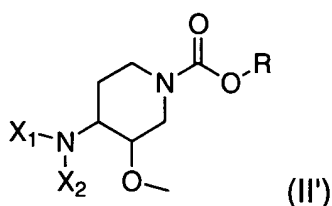
14. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o sal quiral da etapa 4 é ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico.

15. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que o ácido de Lewis é $\text{Ti}(\text{OiP})_4$ (isopropóxido de titânio(IV)).

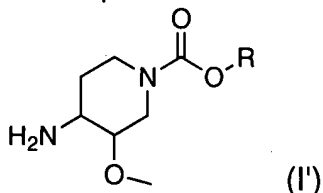
16. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a desproteção do grupo 4-amino é conduzida com $\text{H}_2/\text{Pd/C}$.

17. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que a acilação do produto de 9 é conduzida com cloreto de pivaloila.

18. Método para preparo de um composto para fórmula II'

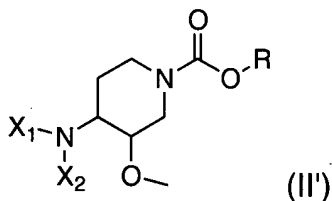


que inclui a conversão de um composto de fórmula (I').



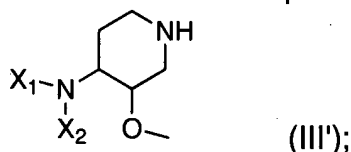
ou seu sal em um composto de fórmula (II') ou seu sal, respectivamente, em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio, e R_1 é alquil (C_1-C_8).

19. Composto de fórmula II'

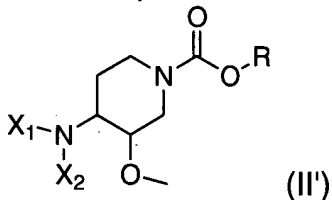


ou seu sal, em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio, e R é alquila (C_1-C_8).

20. Método de síntese de um composto de fórmula III'

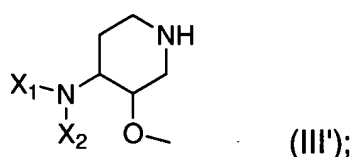


que inclui um tratamento de um composto de fórmula (II')



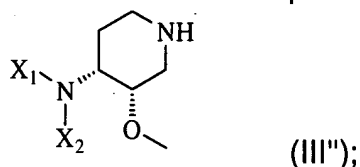
com um hidróxido metal álcali ou hidreto, em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio, e R_1 é alquila (C_1-C_8).

21. Composto de fórmula III'



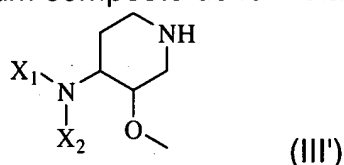
ou seu sal, em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio.

22. Método de síntese de um composto de fórmula III'



5 incluindo

a) mistura de um composto de fórmula III'



com um agente de resolução quiral para resultar em um sal quiral de III'' e separando o sal quiral de III'';

b) a recristalização opcional do produto de a); e

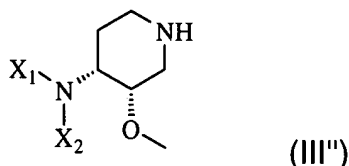
10 c) a mistura do produto de a) ou b) com uma base para resultar no composto para a fórmula III'';

em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, em que o agente de resolução quiral é ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico e o sal quiral de III' é um sal (3S,4R)-enantiômero (+)-2,3-dibenzoil-D-tartrato..

24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que um equivalente de ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico é usado para dois equivalentes de III'.

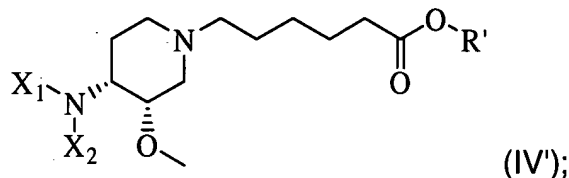
20 25. Composto de fórmula III'



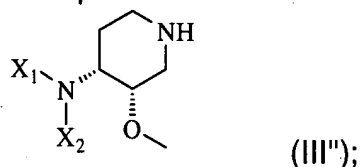
ou seu sal, em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado

nado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio.

26. Método de síntese de um composto de fórmula IV'

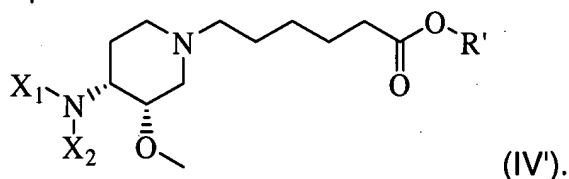


que inclui a mistura de um composto de fórmula



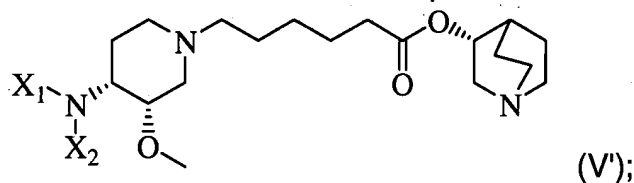
- 5 com um 6-halohecanoato de alquila (C₁-C₈), em que R, é alquila (C₁-C₈) (preferencialmente etila) e X₁ é um grupo de proteção de nitrogênio e X₂ é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio.

27. Composto de fórmula IV'

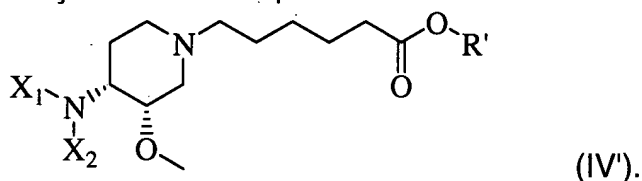


- 10 ou seu sal, em que R₁ é alquila (C₁-C₈) (preferencialmente etila) e X₁ é um grupo de proteção de nitrogênio e X₂ é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio.

28. Método de síntese de um composto de fórmula V'



através da combinação de um composto de fórmula IV'



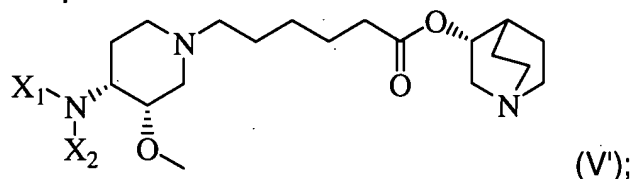
- 15 com (R)-quinuclidin-3-ol e um ácido de Lewis em um solvente orgânico, em que R é alquila (C₁-C₈) e X₁ é um grupo de proteção de nitrogênio e X₂ é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de

nitrogênio.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, em que o ácido de Lewis é um tetraalcóxido de titânio.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que o tetraalcóxido de titânio é $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (isopropóxido de titânio).

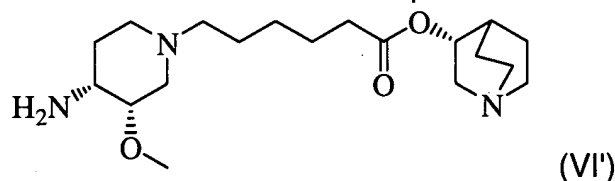
31. Composto de fórmula V'



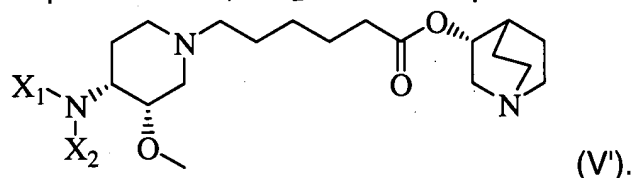
ou seu sal, em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio.

10

32. Método de síntese de um composto de fórmula VI'



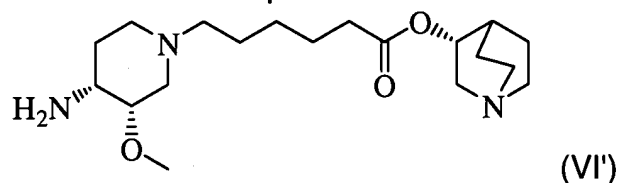
incluindo grupos separadores X_1 e X_2 de um composto de fórmula V'



em que X_1 é um grupo de proteção de nitrogênio e X_2 é selecionado em um grupo composto por hidrogênio e um grupo de proteção de nitrogênio.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, em que X_1 e X_2 são benzila e são separados através do tratamento de V' com $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$.

34. Método para síntese de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il) hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ila (VII') incluindo a mistura de um composto de fórmula VI'



com ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzóico.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, em que esta mistura é feita na presença de um haleto de pivaloíla.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, em que o haleto de pivaloíla é cloreto pivaloíla.

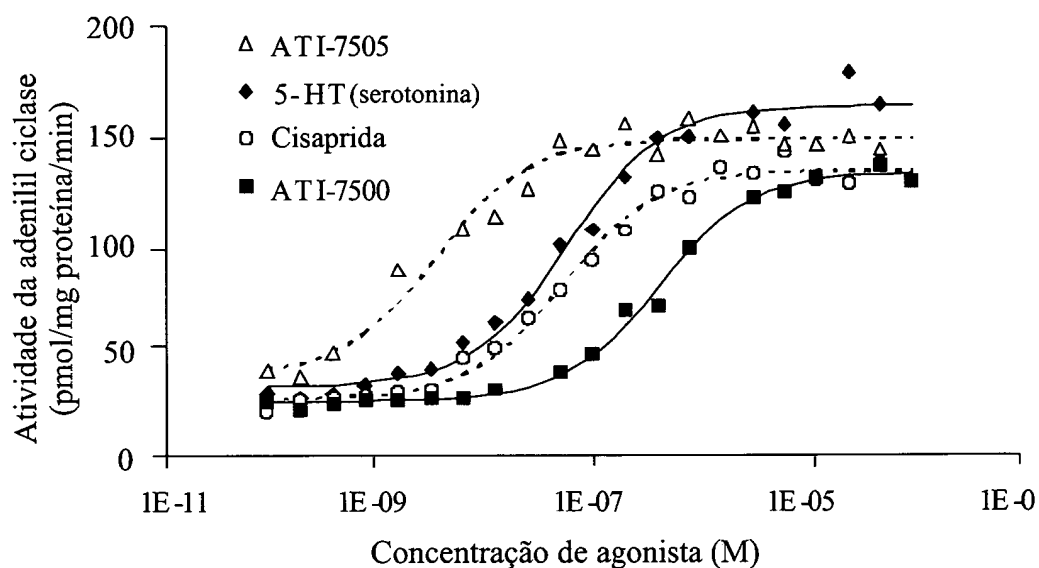
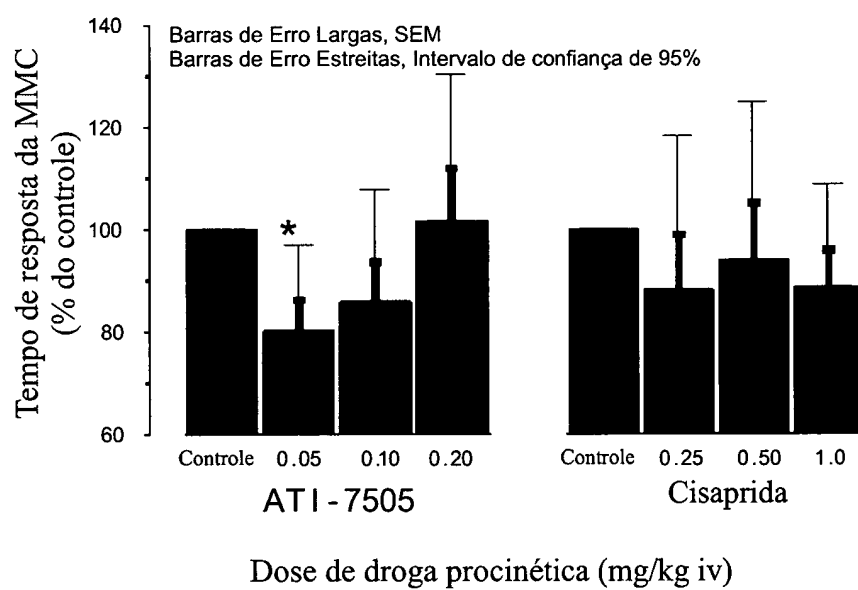
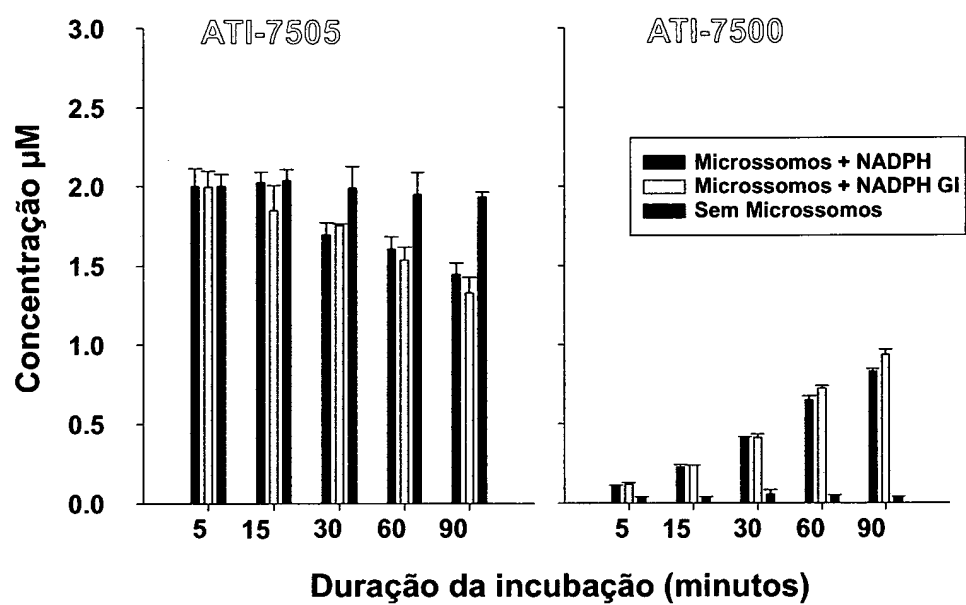
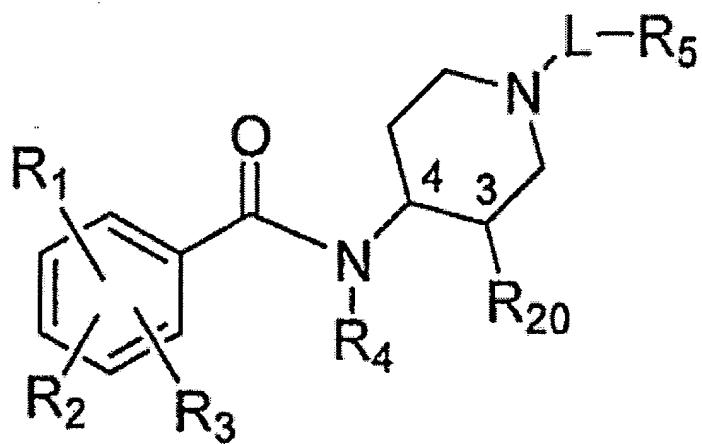
Fig. 1: Curvas de concentração-resposta para Agonismo ao Receptor 5-HT₄**Fig. 2: Esvaziamento gástrico em cães alimentados**

Fig. 3. Metabolismo com e sem NADPH, cofator dependente de CYP450





P10615691-6

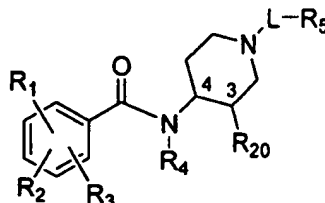
(X)

P10015691-6

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE 6-((3S,4R)-4-(4-AMINO-5-CLORO-2-METOXIBENZAMIDO)-3-METOXIPIPERIDIN-1-IL) HEXANOATO DE (R)-QUINUCLIDIN-3-ILA OU SAL DO MESMO".

- 5 A presente invenção refere-se a métodos e/ou processos para síntese de compostos estereoisoméricos de fórmula (X):



- em que as variáveis são definidas neste documento e as composições para o tratamento seguro e eficiente de várias doenças gastrointestinais incluindo, a título de exemplo, gastroparesia, refluxo gastroesofágico e condições afins.
- 10 Os compostos da presente invenção são também úteis no tratamento de vários distúrbios envolvendo o sistema nervoso central.