

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

(21) **PI0618766-8 A2**

(22) Data de Depósito: 16/11/2006  
(43) Data da Publicação: 13/09/2011  
(RPI 2123)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 211/26  
C07B 57/00

(54) **Título:** COMPOSTOS E A FABRICAÇÃO DOS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 17/11/2005 US 60/737,633

(73) **Titular(es):** Novartis AG

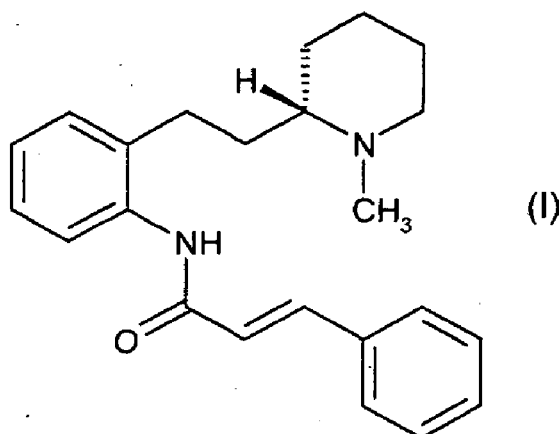
(72) **Inventor(es):** Bin Hu, Frank Schaefer, Mahavir Prashad,  
Michael J. Girgis, Yugang Liu

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006060980 de  
16/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/111706de  
04/10/2007

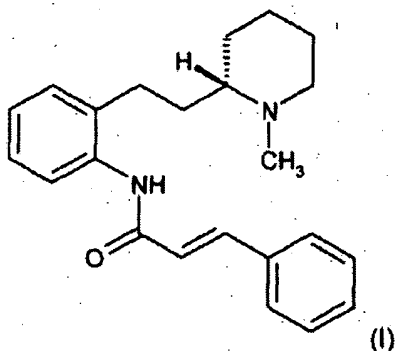
(57) **Resumo:** COMPOSTOS E A FABRICAÇÃO DOS MESMOS.  
A presente invenção refere-se a um processo para a síntese de (S)-  
2'[2-1-(metila-2-piperidil) etil] cinamanilida ou sais ou pró-fármacos  
farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.



# Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS E A FABRICAÇÃO DOS MESMOS".

A presente invenção refere-se a um processo para a síntese do (S)-2'[2-1-(metila-2-piperidil) etil] cinamanilida (I) ou sais ou pró-fármacos

5 farmacologicamente aceitáveis do mesmo:

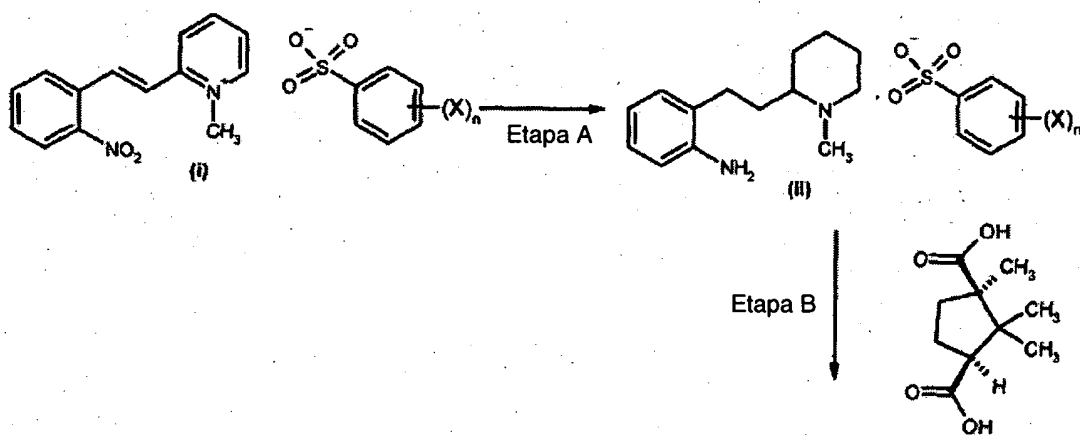


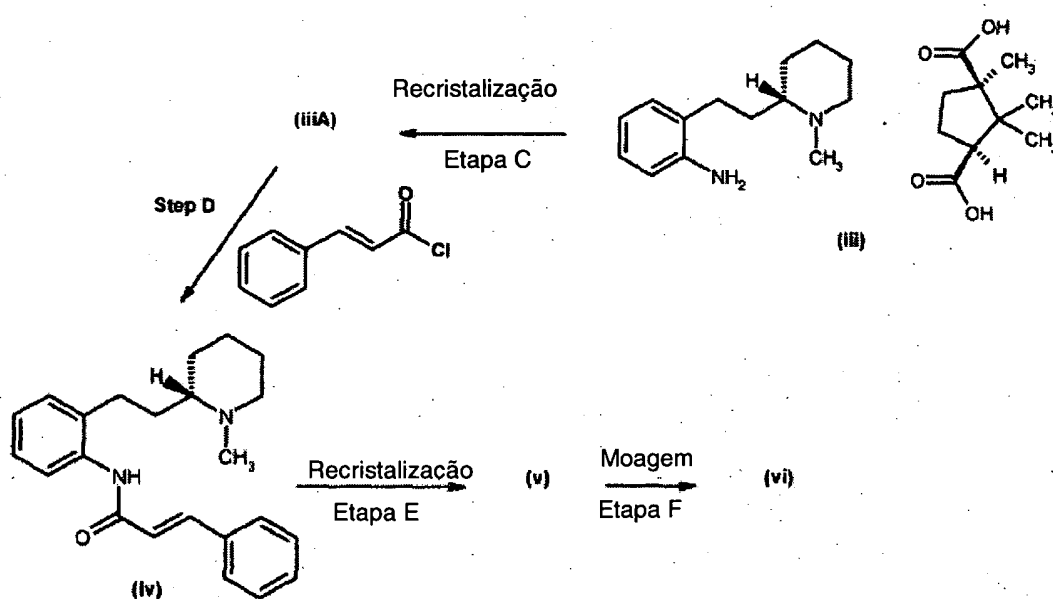
A presente invenção também refere-se a um processo para prover um intermediário útil para a preparação do composto (I).

O composto (I) está bem-descrito na técnica. O composto (I) pode ser usado, por exemplo, como um antagonista de 5-HT<sub>2</sub>. Além disso, o  
10 composto (I) pode ser usado como um agente farmacêutico para o tratamento de doenças relacionadas com o 5-HT<sub>2</sub> tais como as hemorroidas, por exemplo.

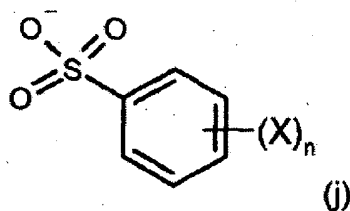
## Descrição Detalhada da Invenção

Em um aspecto, a invenção se refere diretamente ou indireta-  
15 mente à fabricação de compostos da fórmula (I), como ilustrado abaixo no Esquema 1:





O íon benzenossulfonato (i) irá ser descrito em seguida em mais detalhe a título de exemplo:



- Em uma classe de compostos, X é selecionado a partir de -OH,  $\text{NR}^c\text{R}^d$ , halogênio,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alquila,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  haloalquila,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alcóxi,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alquenila.
- $\text{R}^c$  e  $\text{R}^d$  são cada um independentemente selecionado a partir de hidrogênio, -OH,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alquila,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  haloalquila,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alcóxi,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alquenila.
- Halogênio pode ser selecionado a partir de cloro, flúor, bromo e iodo, como,

As porções orgânicas,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alcóxi,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$  ou  $\text{C}_4$  alquenila, podem ser substituídas ou não substituídas.

Em uma classe adicional de compostos, n é 1

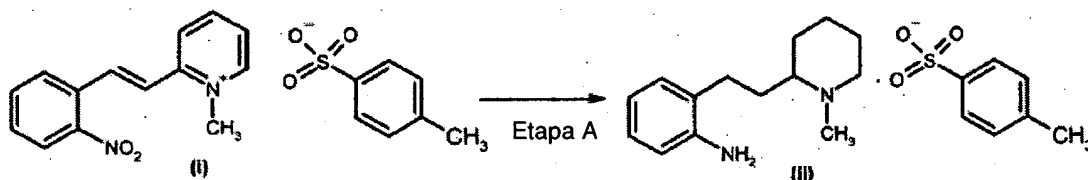
Um substituinte de preferência para X é alquila, especificamente

- X é metila.

Em uma modalidade de preferência específica, o íon benzenossulfonato (j) tem um substituinte X meta ou para ao grupo  $\text{SO}_3$ . O para é de preferência específica. Nesta modalidade, é de maior preferência um único

substituinte, como por exemplo, alquila como descrito anteriormente.

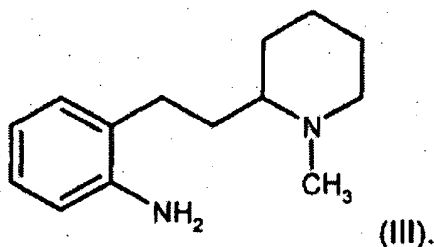
Por esse motivo, um esquema de reação de preferência para a etapa A está mostrado abaixo:



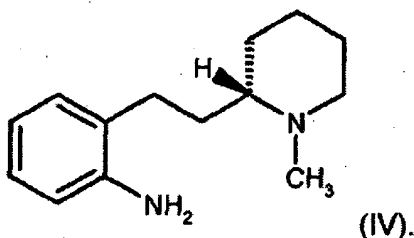
Estão incluídos na invenção:

- 5 (i) o método da etapa B;
- (ii) o método da etapa D;
- (iv) o método da etapa E;
- (v) qualquer método que compreenda um de (i), (ii), (iii), e (iv);
- (vi) qualquer método que compreenda uma combinação de dois ou
- 10 mais de (i), (ii), (iii) e (iv), por exemplo, (i) seguido por (ii) ou (ii) seguido por (iii) ou (iii) seguido por (iv).

Em um aspecto da presente invenção, é provido um processo para o isolamento de um isômero da base livre (III):



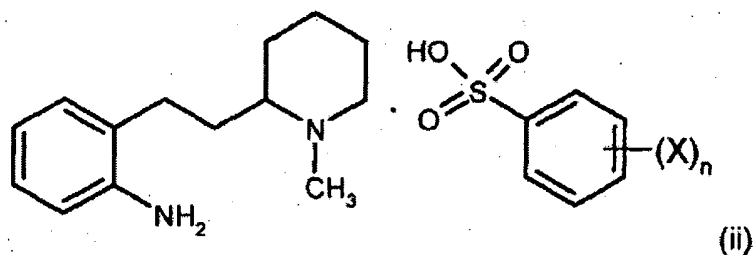
- 15 Em um aspecto específico da presente invenção, isômero (IV) pode ser isolado:



O isômero (IV) pode ser isolado como um sal, especificamente, o isômero (IV) pode ser isolado como um sal de um agente de resolução. O isômero (I) é o isômero (S) da base livre (III)

A invenção inclui, por esse motivo, um método que compreende:

(a) provendo o composto X na forma de um sal da fórmula (II);



onde X é uma porção orgânica ou inorgânica; e  
n é 0, 1, 2, 3 ou 4.

(b) resolvendo os isômeros do composto (III) com um agente de resolução.

5 A invenção também inclui:

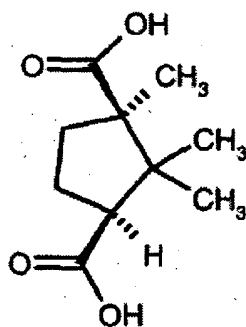
(b1) convertendo o sal (ii) em sua base livre, a saber o composto (III); e

(b2) contatando a base livre com o agente de resolução.

A base livre do composto (ii) pode ser opcionalmente isolada antes de ser posta em contato com o agente de resolução. Desse modo, em  
10 uma modalidade o composto (ii) é isolado e em outra modalidade, o composto (ii) não é isolado.

A base livre do composto (ii) pode existir ou no isômero (R) e/ou no isômero (S).

O agente de resolução pode ser um ácido, por exemplo, um ácido canfórico. Em particular, o agente de resolução é um ácido d-canfórico,  
15 como por exemplo:

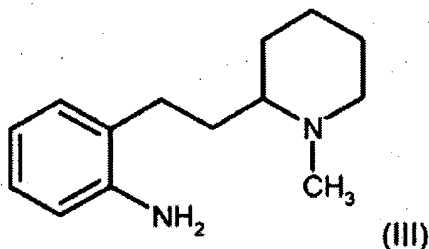


Em um aspecto específico da presente invenção, a base livre (III) forma um sal entre um dos isômeros (R)- e (S)- da base livre (III) e o agente de resolução.

20 De modo específico, o isômero (S) (IV) da base livre (III) forma o sal com o agente de resolução. O sal do isômero (S) é de preferência sepa-

rado a partir da mistura de reação resultante, por exemplo, como um sólido, tal como um produto da precipitação. Em outras palavras, a invenção inclui métodos nos quais o agente de resolução combina com a base para a formação de um sal substancialmente insolúvel no meio de reação.

- 5 A invenção inclui um método para a resolução dos isômeros (R) e (S) do composto (III) com a utilização de um agente de resolução tal como, por exemplo, um ácido d-canfórico, em que o material de partida é um sal de benzenossulfonato de um composto (III). O benzenossulfonato pode ser substituído ou não substituído.



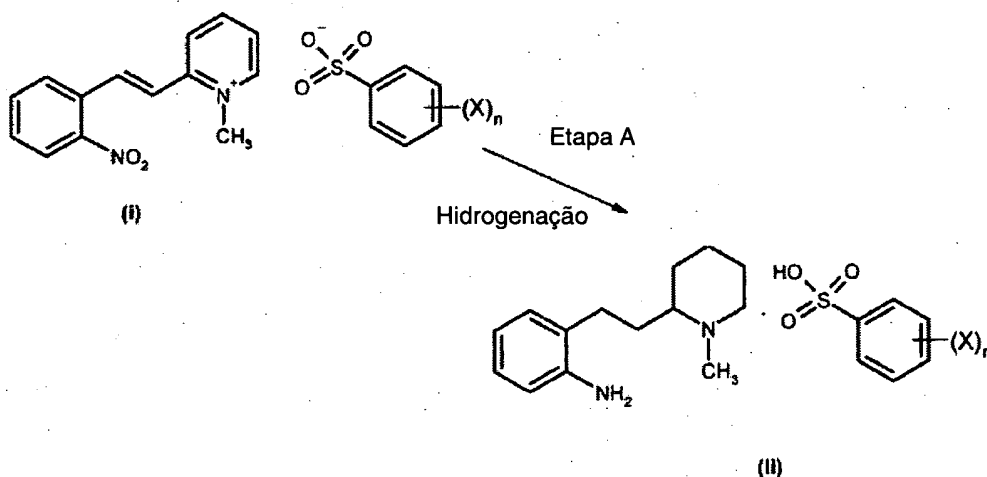
- 10 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, o isômero (IV) tanto em ambas as formas de sal ou de base livre é um intermediário para a síntese do composto (I).

- As etapas de reação do esquema 1 serão descritas a seguir em mais detalhe abaixo a título de exemplo. Na descrição que se segue, a pessoa versada da técnica irá observar que procedimentos equivalentes podem ser usados para aqueles descritos, por exemplo, um método de agitação alternativo pode ser usado no lugar da misturação, por exemplo.
- 15

- O termo isolado, na forma usada aqui, neste pedido de patente pode ser tomado como significando separado de e pode ou não pode incluir o isolamento físico. Um produto isolado pode não ter 100% de pureza e pode conter quantidades de outros produtos. De preferência, o isolamento proporciona um produto com uma pureza suficiente para permitir que o processo satisfaça as exigências com relação ao desenvolvimento farmacêutico.
- 20

- Para os procedimentos para a medição com relação à LOD (Perda na Secagem), a pessoa versada na técnica é referida aos Exemplos relevantes aqui, neste pedido de patente.
- 25

#### Etapas A



Um recipiente (reator) tem uma atmosfera inerte conseguida, por exemplo, pela pressurização com nitrogênio até 0,45 MPa (4,5 bar), em seguida a despressurização para 0,1 MPa (1 bar) e repetindo essa pressurização/ despressurização quatro vezes. O composto pode ser em seguida adicionado ao recipiente (reator). Depois da adição do produto antes mencionado, o recipiente pode em seguida ser pressurizado/ despressurizado mais quatro vezes com nitrogênio. Em seguida um catalisador, como por exemplo, pólos Pt na presença de carbono, por exemplo, 10% Pd/C é adicionado ao recipiente . O recipiente pode em seguida ser de novo pressurizado e despressurizado mais quatro vezes com nitrogênio. Em seguida, um álcool, como por exemplo, o metanol pode ser adicionado. A seguir, o recipiente pode ser mais uma vez de novo pressurizado e despressurizado mais quatro vezes com nitrogênio. Cada uma das etapas de pressurização pode ser de até 0,5 MPa (5 bar), por exemplo de até 0,4 MPa (4 bar). A despressurização pode não ser abaixo de 0,1 MPa (1 bar).

O recipiente pode em seguida ser agitado, em uma velocidade suficiente para ser obtida pelo menos uma suspensão parcial do catalisador, por exemplo, a suspensão total do catalisador em uma velocidade de cerca de 450 rpm, e a temperatura pode ser ajustada a 25 até 35°C, por exemplo, 30°C. A temperatura pode ser deixada se equilibrar a cerca de 30°C. A mistura pode em seguida ser parada uma vez que o equilíbrio tenha sido alcançado. O nitrogênio pode então ser substituído por hidrogênio pela pressurização do recipiente com hidrogênio a 0,45 MPa (4,5 bar) e em seguida despressurizando para 0,1 MPa (1 bar). Os ciclos de pressurização e des-

- pressurização podem ser executados mais quatro vezes. O agitador (ou misturados) pode ser desligado durante a introdução do hidrogênio para impedir que ocorra a reação do hidrogênio em uma etapa antecipada. Depois da despressurização final, o recipiente pode ser pressurizado para cerca de 3 a
- 5 0,5 MPa (5 bar), por exemplo, cerca de 0,5 MPa (5 bar), tipicamente 0,52 MPa (5,2 bar), através da introdução, por exemplo, de nitrogênio, e agitado em uma velocidade suficiente para ser obtida pelo menos a suspensão parcial do catalisador, por exemplo, a suspensão total do catalisador, por exemplo, em uma velocidade de cerca de 450 rpm.
- 10 A agitação pode servir para iniciar a reação. A reação inicial é exotérmica, dando uma taxa máxima de evolução do calor de cerca de 35 W/kg (exceto durante pico de curta duração com um máximo de cerca de 50 W/kg). A reação pode ser detectada através da absorção do hidrogênio e a evolução do calor. Processo de hidrogenação pode ser realizado à cerca de
- 15 30°C e a cerca de 0,52 MPa (5,2 bar) durante cerca de 5 a 10 horas, por exemplo de 7 a 8 horas, tipicamente de 7,2 horas. Em seguida, o recipiente pode ser despressurizado para 0,1 MPa (1 bar) e purgado com nitrogênio, por pressurização até 0,45 MPa (4,5 bar) e despressurização com o mencionado acima. Um total de cinco ciclos de pressurização e despressurização
- 20 podem ser executados. O reator pode em seguida ser esvaziado e enxaguado com um álcool, por exemplo, o metanol. Por exemplo, enxágüe com metanol pode em seguida ser combinado com a mistura de reação. A batelada final pode em seguida ser filtrada, por exemplo, sobre um coxim de celite. Por exemplo, coxim de celite pode em seguida ser lavado com mais álcool,
- 25 por exemplo, metanol e o filtrado ser combinado. O filtrado em seguida pode ser destilado em uma temperatura interna de 30 até 50°C, por exemplo, de 35 a 45°C (temperatura da camisa de 65 até 75°C) sob pressão reduzida 0,008 a 0,016 MPa (80 a 160 mbar) até um volume de cerca de um terço. Ao filtrado com volume reduzido pode ser adicionado um álcool isento de peróxido, como por exemplo, o 2-propanol. A mistura de reação pode em seguida
- 30 ser destilada em uma temperatura interna de 30 até 50°C, como por exemplo, de 35 até 45°C (temperatura da camisa 65 até 75°C) sob pressão redu-

zida 0,008 a 0,016 MPa (80 a 160 mbar) até um volume de aproximadamente um terço. A mistura com o volume reduzido é em seguida aquecida para uma temperatura interna de 40 até 80°C, como por exemplo, de 50 até 70°C, tipicamente de  $60 \pm 5^\circ\text{C}$  durante um período de cerca de 20 minutos e em seguida pode ser adicionado um acetato, por exemplo, um acetato de álcool, tipicamente acetato de isopropilaa durante um período de cerca de 20 minutos enquanto a temperatura interna é mantida em cerca de 55 até 65°C. A mistura de reação é em seguida resfriada para uma temperatura interna de cerca de  $40 \pm 5^\circ\text{C}$  durante um período de cerca de 20 minutos, e a mistura é semeada com uma pequena quantidade do produto. A mistura resultante, por exemplo, uma suspensão, pode ser resfriada para uma temperatura interna de cerca de  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  durante um período de cerca de 1 hora e agitada nessa temperatura durante um adicional de 4 horas, por exemplo. O sólido resultante pode ser recolhido por filtragem e opcionalmente lavado com um solvente, por exemplo, uma mistura de solventes, que pode ser uma mistura de álcool e um acetato, por exemplo, um álcool e um acetato de álcool, tipicamente 2-propanol e acetato de isopropilaa. O solvente é de preferência uma mistura de álcool:acetato de 1:1 v/v. O sólido é opcionalmente lavado duas vezes. Em seguida o sólido pode ser secado sob pressão reduzida (0,0015 a 0,0045 MPa (15 a 49 mbar) à aproximadamente 60°C. A secagem é completada uma vez que o LOD seja de menos do que 1%.

As condições de preferência para o hidrogênio incluem 10 % Pt/C (65% umidade) com 2,5% de carga.

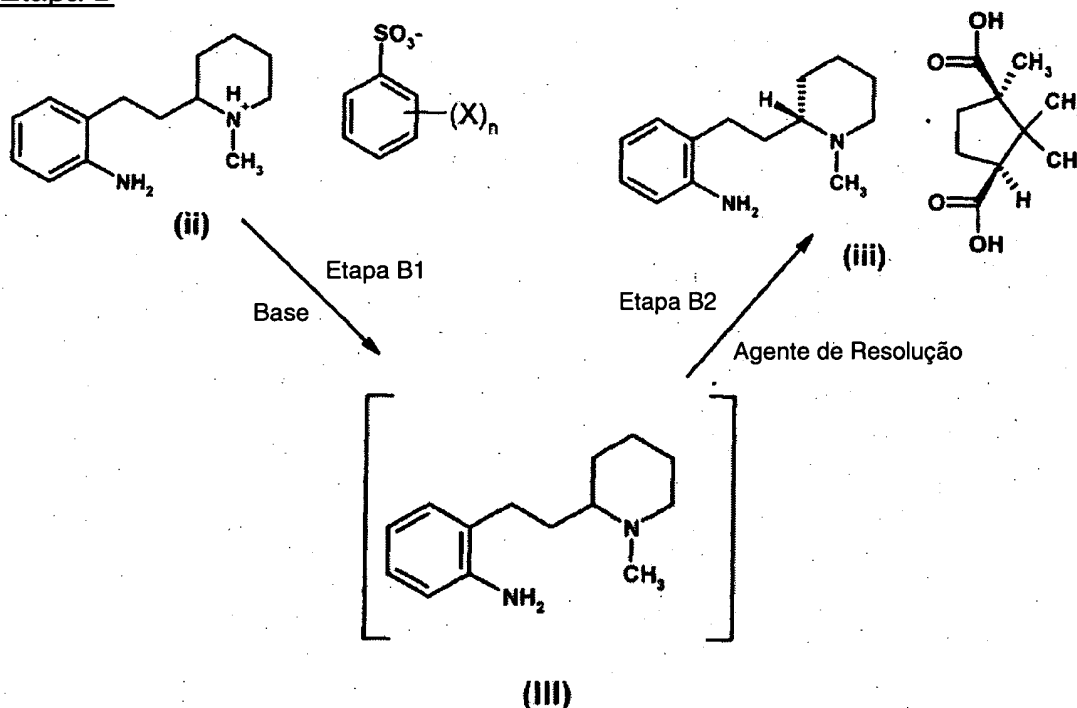
A reação de hidrogenação da etapa A é executada em uma pressão elevada, que pode prover uma rota para uma seletividade mais alta com relação ao produto desejado.

A temperatura de reação é mantida em um nível relativamente baixo com a finalidade de favorecer a formação do produto desejado. Foi descoberto pelos presentes inventores que o aumento da temperatura aumenta os produtos secundários, especificamente os produtos tais como A e B, abaixo.

A reação é, de preferência, agitada, por exemplo, misturada em

uma velocidade entre 100 e 300 rpm, por exemplo, de 150 a 250 rpm, tipicamente de 170 a 200 rpm. A velocidade de agitação pode estar relacionada diretamente com a transferência de massa.

### Etapa B



- 5 Um sal de benzenossulfonato de 2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (ii), por exemplo, um sal de metilbenzenossulfonato, tipicamente 4-metilbenzenossulfonato pode ser adicionado a um solvente, por exemplo um acetato, por exemplo um acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa ou acetato de etila. O sal do benzenossulfonato pode ter uma
- 10 estequiometria de 1:1.

O solvente também pode ser qualquer hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, alquilbenzeno, tal como tolueno ou xileno ou nafta aromática. Especificamente, o tolueno pode ser escolhido como um solvente alternativo.

- 15 A mistura de reação resultante pode ser agitada à 15 até 30°C, por exemplo, 18 até 27°C, tipicamente 20 até 25°C. A mistura de reação pode estar sob uma atmosfera inerte, por exemplo, sob nitrogênio. De preferência, a mistura de reação está sob condições de nitrogênio. Em seguida, pode ser adicionado à mistura de reação, uma solução de uma base, como

por exemplo, um hidróxido de metal alcalino, especificamente o hidróxido de sódio (50 – 200 mmols, tipicamente cerca de 100 mmols em água) durante um período de cerca de 3 até 10 minutos, por exemplo cerca de 5 minutos, enquanto é mantida uma temperatura interna de 15 – 30°C, tal como 20 até 25°C, por exemplo. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser agitada até que todo o sólido esteja dissolvido. A mistura de reação resultante de duas fases pode em seguida ser separada. A camada orgânica pode ser removida e a camada aquosa pode ser extraída com um solvente, como por exemplo, um acetato, tal como um acetato de alquila, por exemplo, o qual pode ser tipicamente o acetato de isopropila. A camada orgânica resultante pode em seguida ser combinada e opcionalmente lavada com água. A mistura de duas fases resultante pode em seguida ser separada e a camada orgânica reduzida em volume, por exemplo, sob vácuo 0,001 a 0,011 MPa (10 a 110 mbar), por exemplo 0,002 a 0,01 MPa (20-100 mbar)) em uma temperatura interna de entre 10 e 50°C, por exemplo 20 e 40°C (temperatura externa 30 até 60°C, por exemplo). A camada orgânica resultante de volume reduzido, pode ser de um volume de cerca de 10 a 50 ml, por exemplo, 20 até 30 ml. Em seguida pode ser adicionado a camada orgânica de volume reduzido um álcool, por exemplo, propanol, tipicamente 2-propanol. A mistura de reação pode em seguida ser concentrada, por exemplo, sob vácuo 0,001 a 0,011 MPa (10 até 110 mbar), por exemplo, 0,002 a 0,01 MPa (20 a 100 mbar) em uma temperatura interna de 10 até 50°C, por exemplo 20 até 40°C (temperatura externa 30 até 60°C). O produto resultante de volume reduzido pode ser de um volume a partir de 10 até 40 ml, por exemplo, 20 até 30 ml. Em seguida, o produto resultante de volume reduzido pode ser tratado com uma quantidade adicional de álcool e em seguida pode ser ainda mais concentrado, por exemplo sob vácuo (10 até 110 mbar, por exemplo 20 até 100 mbar) em uma temperatura interna de 10 até 50°C, por exemplo 20 até 40°C (temperatura externa 30 até 60°C). O produto resultante de volume reduzido pode ser ainda mais reduzido para um volume de aproximadamente 20 até 30 ml. Em seguida, o produto resultante de volume reduzido pode ser tratado com um álcool adicional,

por exemplo, um propanol, tipicamente 2-propanol para ser obtida uma solução do produto ((±)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina) (iii) em 2-propanol.

5 A quantidade do álcool, por exemplo, o 2-propanol, adicionada ao produto de volume reduzido acima mencionado de ser ajustada para prover uma concentração específica da base livre (III) em 2-propanol. A solução resultante solução pode ser armazenada sob condições inertes, por exemplo, sob nitrogênio. De preferência, a solução resultante da base livre (III) em 2-propanol é armazenada sob nitrogênio.

10 A solução da mistura racêmica da base livre (III) em 2-propanol pode ser resolvida através da introdução de um agente de resolução. O agente de resolução pode ser, por exemplo, o (1R, 3S)-(+)-ácido canfórico, também conhecido como ácido D-canfórico.

15 Outros agentes de resolução podem incluir o ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico, o ácido L-tartárico, ácido (1S)-(+)-10-canforsulfônico o ácido(1R)-(-)-10-canforsulfônico. No entanto, é de preferência específica o, ácido D-canfórico.

20 Uma tabela exibindo os solventes e as condições contempladas para a reação com o ácido D-canfórico como um agente de resolução, a título de exemplo, é exibida abaixo.

| Quantidade de ácido D-canfórico [em equivalentes wrt 1 mmol de (ii)] | Solvente                | Solventes e condições com o ácido D-canfórico                                       | Pureza quiral | Rendimento |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| 1                                                                    | EtOH grau 190 (22,9 ml) | RT em seguida resfriar para -20°C Semeado, Ad. H <sub>2</sub> O (20,6 ml), semeado. | -             |            |
| 1                                                                    | EtOH grau 190 (9,2 ml)  | RT,                                                                                 | S/R: 98,9/1,1 | 15,1%      |
| 1                                                                    | IPA (9,2 ml)            | RT                                                                                  | S/R: 54/46    | 80,8%      |

| Quantidade de ácido D-canfórico [em equivalentes wrt 1 mmol de (ii)] | Solvente                                   | Solventes e condições com o ácido D-canfórico                 | Pureza quiral                        | Rendimento     |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1                                                                    | EtOH (6,9 ml)<br>C <sub>3</sub> CN(6,9 ml) | RT                                                            | S/R:<br>99,0/1,0                     | 15,1%          |
| 1                                                                    | EtOH grau 190 (9,2 ml) e IPA (9,2 ml)      | RT.                                                           | S/R:<br>97,0/3,0                     | 33,4%          |
| 1                                                                    | EtOH grau 190 (4,6 ml) e IPA (9,2 ml)      | RT,                                                           | S/R:<br>95,8/4,2                     | 41,8%          |
| 1                                                                    | EtOH (6,0 ml) e IPA (12,0 ml),             | RT<br>Recristalização a partir de EtOH (5,0 ml) e IPA (10 ml) | S/R:<br>95,3/4,7<br>S/R:<br>99,8/0,2 | 44,9%<br>71,5% |
| 0,5                                                                  | EtOH (6,0 ml) e IPA (12,0 ml)              | RT 5 h,                                                       | S/R:<br>55/45                        | 45,4%          |
| 1,2                                                                  | EtOH (6,0 ml) e IPA (12,0 ml)              | RT 1 h,<br>Recristalização a partir de EtOH (5,0 ml) e IPA    | S/R:<br>94,9/5,1<br>S/R:<br>99,6/0,4 | 40,3%<br>67,1% |

| Quantidade de ácido D-canfórico [em equivalentes wrt 1 mmol de (ii)] | Solvente                      | Solventes e condições com o ácido D-canfórico                                                                                                                                                                                                          | Pureza quiral                                                                                        | Rendimento                                   |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1                                                                    | EtOH (6,0 ml) e IPA (12,0 ml) | RT 2 h,<br>Recristalize a partir de IPA (30,0 ml),<br>Recristalize a partir de IPA (40,0ml),<br>Recristalize a partir de EtOH (2,5 ml) e IPA (5,0 ml),<br>Recristalize a partir de EtOH (1,0 ml) e IPA (2,0 ml), resfrie para RT, adic. IPA (10,0 ml), | S/R:<br>94,3/5,7<br>S/R:<br>99,6/0,4<br>S/R:<br>99,6/0,4<br>S/R:<br>95,3/4,7<br><br>S/R:<br>99,6/0,4 | 45,8%<br>44,0%<br><br>68,0<br>77,0%<br>70,0% |
| 1                                                                    | EtOH (6,0 ml) e IPA (12,0 ml) | RT 2 h,<br>Ressuspensão em EtOH (2,65 ml) e IPA (3,31 ml) a 75-81°C durante 1 h, resfrie para 0-10°C, adic. IPA (2,65 ml).                                                                                                                             | S/R:<br>98,6/1,4<br>S/R:<br>99,9/0,1                                                                 | 47,1%<br>93,7%                               |

Com um equivalente de ácido D-canfórico em etanol de 190 graus ou uma mistura de etanol e água (proporção aproximada de 1:1) nenhum sólido foi observado, mesmo depois de resfriamento para cerca de -20°C. No entanto, a diminuição do volume de etanol para aproximadamente 10:1 com relação à base livre (III) os sólidos foram isolados com uma excelente pureza quiral (S/R sendo de 98,9/1,1).

Os sólidos também foram obtidos com a utilização de 2-propanol como o solvente. Esse solvente proporcionou especificamente um alto rendimento.

A mistura de etanol e acetonitrila (em uma quantidade de aproximadamente 1:1) foi alcançada uma pureza quiral à aproximadamente 99/1.

Os resultados foram ainda mais expressivos com relação a misturas com etanol e 2-propanol. Os solventes de preferência específica para ser obtida a resolução foram as misturas de etanol e 2-propanol. As combinações dessas misturas proporcionaram resolução e rendimentos superiores.

- 5                   A proporção de IPA:etanol pode ficar entre 1:4 e 4:1, de preferência 1:1 e 1:3. Uma proporção de preferência é de 2:1.

- 10                   O agente de resolução de ácido canfórico é adicionado à, por exemplo, dissolvido em um álcool, por exemplo, etanol, que é de preferência absoluto. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma solução transparente, pode em seguida ser agitada sob uma atmosfera inerte, por exemplo, sob uma atmosfera de nitrogênio, e pode ser aquecida até uma temperatura interna de temperatura interna de 50 até 80°C, por exemplo, 60 até 70°C (por exemplo, em uma temperatura externa de 80 até 90°C). A, por exemplo, solução, pode ser aquecida durante um período de 20 até 40 minutos, por exemplo, 25 até 35 minutos, tipicamente 30 minutos. A mistura resultante pode ser adicionada a solução racêmica que contém a base livre (ii) em 2-propanol. A mistura racêmica pode ser adicionada à, por exemplo, solução que contém o ácido canfórico em etanol, por exemplo, durante um período de 5 até 30 minutos, por exemplo, 10 até 20 minutos, tipicamente 15 minutos. Tipicamente, a temperatura interna pode ser mantida à uma temperatura de 50 até 80°C, por exemplo, 60 até 70°C durante a adição da mistura racêmica. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma solução transparente, pode em seguida ser lavada com álcool adicional, por exemplo, um propanol, tipicamente 2-propanol. Os volumes exatos de cada um dos álcoois, por exemplo, o propanol e o etanol, mais especificamente o 2-propanol e o etanol (absoluto) são, de preferência, estabelecidos para alcançar uma proporção de v/v de 2-propanol para etanol de 2:1. Em outras palavras, os volumes exatos de 2-propanol e etanol são importante nas modalidades de preferência com a finalidade de alcançar uma proporção de v/v de 2-propanol : etanol como de 2 : 1.
- 25
- 30

A mistura de reação resultante pode em seguida ser semeada com o sal de ácido canfórico resolvido, por exemplo, o sal de (S)-2-[2-(1-

metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1R, 3S)-(+)- ácido canfórico, (iii). Em seguida a adição do sal do ácido canfórico resolvido, a mistura de reação pode ser resfriada para uma temperatura de entre 15 e 30°C, por exemplo, entre 18 e 28°C, tipicamente  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ . A mistura de reação pode ser resfriada durante um período de entre 1 e 2 horas.

No entanto, é observado que a cristalização pode ocorrer a uma temperatura de cerca de 55°C.

Em seguida a mistura de reação resultante pode ser agitada durante um adicional de 2 horas na temperatura acima mencionada. O sólido resultante pode ser coletado por filtração, por exemplo, sobre um papel de filtro de polipropileno sob sucção. O sólido pode em seguida ser lavado com um álcool, por exemplo, um propanol, tipicamente 2-propanol. Tipicamente, o sólido é lavado com duas porções iguais do álcool antes mencionado. O sólido pode em seguida ser secado, por exemplo, em uma temperatura de 40 até 55°C, tipicamente 45 até 50°C sob um vácuo 0,0013 a 0,004 MPa (13 até 40 mbar). O sólido pode ser determinado a ser secado uma vez que o LOD seja de menos do que 1%. O sólido resultante é aquele do sal de (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1R, 3S)-(+)- do ácido canfórico.

#### Etapa Alternativa B

##### 20 (i) Geração da Base Livre:

Uma mistura, por exemplo, uma solução do sal de benzenossulfonato de 2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina, por exemplo, um sal de metilbenzenossulfonato, tipicamente o sal de benzeno do 4-metilbenzenossulfonato em um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa ou acetato de etila pode ser agitada sob uma atmosfera inerte, por exemplo, sob uma atmosfera de nitrogênio, em uma temperatura de 15 a 30°C, por exemplo, 20 a 28°C, tipicamente 25°C (temperatura interna). Em seguida, uma solução de uma base, por exemplo, um hidróxido de metal alcalino, especificamente hidróxido de sódio pode ser adicionada. A solução de hidróxido de sódio pode ser adicionada gota a gota e essa adição pode ser durante um período de aproximadamente 10 minutos, por exemplo, cerca de 5 minutos. A mistura de reação pode em seguida

ser agitada durante um adicional de 5 a 60 minutos, por exemplo, 20 a 40 minutos, tipicamente 15 a 30 minutos.

O solvente também pode ser qualquer hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, alquilbenzeno, tal como tolueno ou xileno ou nafta aromática. Especificamente, o tolueno pode ser escolhido como um solvente alternativo.

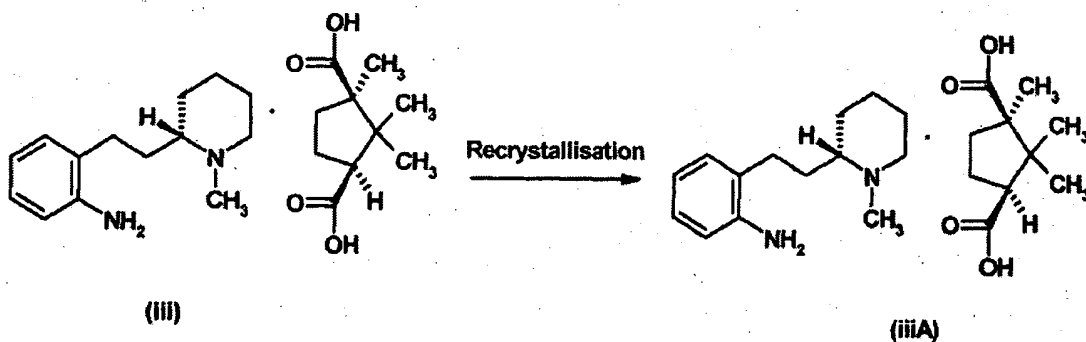
A mistura de reação resultante pode ser de fases separadas, por exemplo, ela pode conter duas ou mais fases separáveis, tipicamente três fases separáveis tal como uma fase aquosa, uma fase intermediária e uma fase orgânica, por exemplo. A fase aquosa pode ser removida. A fase ou as fases restantes podem em seguida ser passadas sobre um filtro. Em seguida, um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente o acetato de isopropilaa pode ser adicionado. O acetato pode ser adicionada em porções. Em seguida, a mistura de reação pode ser reduzida em volume, por exemplo, sob vácuo 0,015 a 0,025 MPa (150 a 250 mbar) tipicamente 0,022 MPa ((0,022 MPa) (220 mbar) e em uma temperatura de 40 a 65°C, por exemplo, 50 a 60°C, tipicamente 55°C. Em seguida, a mistura de reação de volume reduzido pode ser ainda tratada com um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa. De preferência, a mistura de reação resultante, isto é, o produto em acetato, é isento de água.

#### (ii) Adição do agente de resolução

A fase orgânica, por exemplo, a fase orgânica isenta de água, pode em seguida ser submetida a uma temperatura elevada, por exemplo, uma temperatura de entre 55 e 100°C, por exemplo, 70 e 90°C, tipicamente 85°C. A mistura de reação pode ser agitada. Em seguida, a mistura, por exemplo, uma solução, de um agente de resolução, por exemplo, o ácido canfórico em um álcool, por exemplo, isopropanol, pode ser adicionada à mistura de reação. A adição do agente de resolução pode ser realizada durante um período de aproximadamente 10 minutos, por exemplo, cerca de 5 minutos. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma solução, pode em seguida ser tratada com uma outra adição de um álcool, por exemplo, isopropanol. A mistura de reação resultante pode em seguida ser agitada em

- uma temperatura externa de 50 a 100°C, por exemplo, 70 a 90°C, tipicamente 85°C. A mistura de reação pode ser agitada durante aproximadamente 30 minutos. Em seguida, a mistura de reação pode ser resfriada para uma temperatura interna de aproximadamente 50 a 70°C, tipicamente 60°C e tratada com uma mistura, por exemplo, uma suspensão, do sal resolvido de (iiiA) em um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente o acetato de isopropilaa. Em seguida, a mistura de reação pode ser deixada resfriar para aproximadamente a temperatura ambiente (por exemplo, 20 a 28°C, tipicamente 22 a 27°C )durante um período de aproximadamente 1 hora e pode em seguida ser agitada em temperatura ambiente durante um período adicional de tempo, por exemplo, mais uma hora. Em seguida, uma mistura de um acetato (por exemplo, um éster de ácido acético) e um álcool pode ser adicionado à mistura de reação. O acetato pode ser, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa e o álcool pode ser o isopropanol. A mistura de te álcool/acetato pode ser em uma proporção de acetato:álcool de 4:1 g/g. O produto resultante pode em seguida ser secado sob um vácuo à uma temperatura de aproximadamente 40 a 60°C, por exemplo, 55°C.

#### Etapa C



- O sal do ácido canfórico em bruto (iii) pode ser tratado com um álcool, por exemplo o etanol, tipicamente o etanol absoluto em uma mistura com um segundo álcool, por exemplo, um propanol, tipicamente o 2-propanol. A mistura de reação resultante pode em seguida ser agitada em uma temperatura de 15 a 30°C, por exemplo, 18 a 28°C, tipicamente  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ . A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão espessa, pode em seguida ser aquecida para uma temperatura interna de 70 a 85°C,

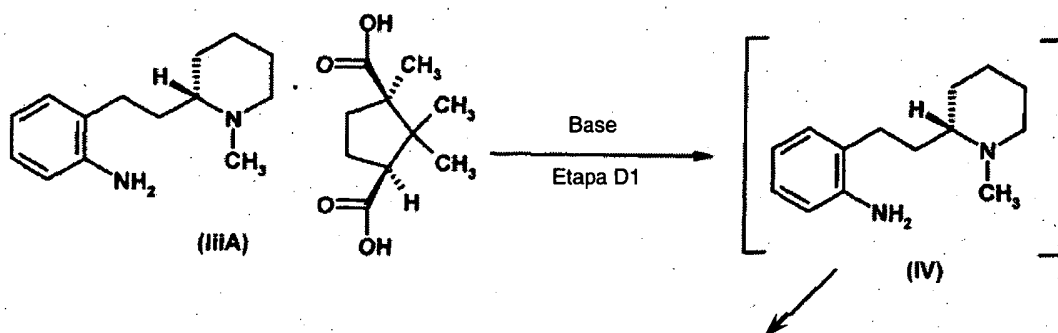
tipicamente  $78 \pm 3^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa  $85$  a  $95^{\circ}\text{C}$ ). A reação pode ser aquecida durante um período de aproximadamente 1 hora. A mistura de reação pode ser submetida a um refluxo suave. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão leve, pode em seguida ser agitada em uma temperatura de  $78 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um adicional de uma hora. A mistura de reação pode em seguida ser resfriada para a temperatura de  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um período de 1 a 2 horas. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão espessa, pode em seguida ser agitada, por exemplo, agitada e resfriada para a temperatura de  $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa  $0$  a  $5^{\circ}\text{C}$ ). A mistura de reação pode ser resfriada durante um período de aproximadamente 30 minutos. Em seguida, um álcool, por exemplo, um propanol, tipicamente 2-propanol pode em seguida ser adicionado à mistura de reação. A mistura de reação resultante diluída pode em seguida ser agitada. A mistura resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser agitada durante um adicional de 30 minutos, por exemplo, em uma temperatura de  $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . O sólido resultante pode em seguida ser coletado por filtração, por exemplo, sobre um papel de filtro de polipropileno sob sucção. O sólido pode em seguida ser lavado com um álcool, por exemplo, um propanol, tipicamente 2-propanol. A lavagem pode ser executada em 2 porções iguais. O sólido pode em seguida ser secado em uma temperatura de  $40$  a  $55^{\circ}\text{C}$ , tipicamente  $45$  a  $50^{\circ}\text{C}$  sob condições de vácuo  $0,0013$  a  $0,004$  MPa ( $13$  a  $40$  mbar). O produto resultante é considerado como estando seco quando o LOD for de menos do que 1%.

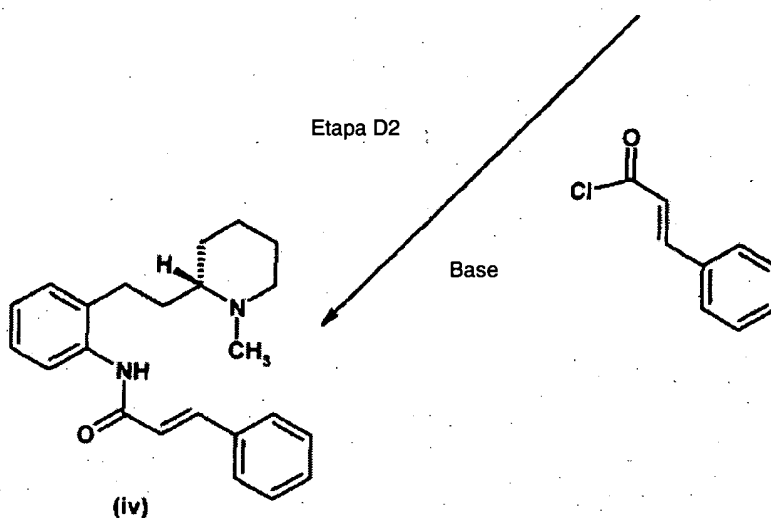
#### Etapa alternativa C

Uma mistura, por exemplo, uma solução, do sal do ácido canfórico em bruto (iii) em etanol, por exemplo, etanol absoluto, pode ser tratada com um álcool, por exemplo, isopropanol (2-propanol). A mistura de reação pode em seguida ser aquecida para uma temperatura elevada, por exemplo, para uma temperatura de refluxo, tal como  $70$  a  $100^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa) tipicamente  $90^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa) que pode proporcionar uma temperatura interna de aproximadamente  $75^{\circ}\text{C}$ . A mistura de reação pode ser refluxada durante um período de cerca de  $20$  a  $40$  minutos, tipicamente  $30$  mi-

nutos, em uma temperatura interna de 55 a 85°C, por exemplo, 65 a 75°C, tipicamente 75°C. A mistura de reação pode ser agitada. A mistura de reação pode em seguida ser resfriada, por exemplo, durante um período de 2 horas, tipicamente durante um período de 2 horas, para uma temperatura interna de 10 a -10°C, tipicamente 0°C. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser aquecida para uma temperatura elevada, por exemplo, uma temperatura de aproximadamente 65°C, tipicamente 65°C. A mistura de reação, por exemplo, uma suspensão, pode ser aquecida em um banho ultra-sônico. A mistura de reação pode em seguida ser semeada com o sal do ácido canfórico resolvido (iiiA) em um álcool, por exemplo, isopropanol. Em seguida, a mistura de reação pode ser resfriada para uma temperatura interna de entre -10 e 15°C, por exemplo, 0 a 5°C, durante um período de, por exemplo, cerca de 15 minutos. Em seguida, pode ser adicionado um álcool, por exemplo, isopropanol. O álcool pode ser adicionada durante um período de aproximadamente 30 minutos. A mistura de reação pode ser agitada. A temperatura pode ser mantida em uma temperatura interna de entre -10 e 15°C, tipicamente 0 a 5°C. Em seguida, em uma temperatura interna de -10 a 15°C, mais álcool, por exemplo, isopropanol, pode ser adicionado. A mistura de reação resultante pode em seguida ser filtrada. De preferência, a mistura de reação é mantida em uma temperatura de -10 a 15°C, por exemplo, 0 a 5°C, tipicamente 0°C durante a filtração. O sólido resultante pode em seguida ser secado, por exemplo, sob condições de vácuo, e em uma temperatura de 40 a 60°C, por exemplo, 55°C.

#### 25 Etapa D





## Etapas D1

O sal do ácido canfórico resolvido pode ser tratado com um acetato, por exemplo, o acetato de alquila, tipicamente o acetato de isopropilaa ou o acetato de etil. A mistura de reação resultante pode em seguida ser agitada em uma temperatura de 15 a 30°C, por exemplo, 20 a 25°C. A mistura de reação pode estar sob uma atmosfera inerte, por exemplo, uma atmosfera de nitrogênio. Em seguida, uma solução de uma base, por exemplo, hidróxido de sódio, em água pode ser adicionada à mistura de reação durante um período de aproximadamente 5 minutos enquanto é mantida uma temperatura interna de 15 a 30°C.

O solvente também pode ser qualquer hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, alquilbenzeno, tal como tolueno ou xileno ou nafta aromática. Especificamente, tolueno pode ser escolhido como um solvente alternativo.

A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser agitada até que todo o sólido se dissolva, por exemplo, em cerca de 5 minutos. A mistura de reação resultante de duas fases pode em seguida ser separada e a camada aquosa pode ser lavada com um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa. As camadas orgânicas podem em seguida ser combinadas e podem ser lavadas com água. As camadas orgânicas podem em seguida ser concentradas sob um vácuo (por exemplo, 0,001 a 0,01 MPa (10 a 100 mbar), tipicamente 0,002 a 0,01 MPa (20 a 100 mbar) em uma temperatura interna de

- aproximadamente 20 a 40°C (temperatura externa 30 a 60°C). A solução resultante de volume reduzido pode em seguida ser armazenada sob condições inertes, por exemplo, sob condições de nitrogênio. O produto resultante é uma solução da base livre (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina ( $\pm 2$ ) em acetato de isopropilaa.

#### Etapa D2

- A mistura anteriormente mencionada, por exemplo, uma solução da base livre em acetato de isopropilaa pode a seguir ser tratada com um carbonato, por exemplo, o carbonato de potássio. A mistura de reação pode em seguida ser agitada sob condições inertes, por exemplo, condições de nitrogênio, em uma temperatura interna de 15 a 30°C, por exemplo,  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ . A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser tratado com cloreto de cinamoíla durante um período de aproximadamente 5 minutos, enquanto é mantida uma temperatura interna de 15 a 30°C. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão espessa, pode em seguida ser aquecida para uma temperatura elevada, por exemplo, para uma temperatura interna de entre 70 e 100°C, por exemplo,  $85 \pm 5^\circ\text{C}$  (temperatura externa 90 a 100°C) durante um período de 30 a 60 minutos. A mistura de reação pode em seguida ser agitada na temperatura antes mencionada durante um adicional de 2 horas. A mistura de reação pode em seguida ser resfriada para a temperatura de 15 a 30°C (por exemplo,  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  durante um período de 1 hora. A mistura de reação resultante resfriada pode em seguida ser tratada com água. A mistura de reação resultante pode em seguida ser agitada em uma temperatura de 15 a 30°C, por exemplo,  $23 \pm 3^\circ\text{C}$  durante um período de 30 a 60 minutos, por exemplo, para ser obtida uma solução de duas fases. As camadas podem ser separadas.

- Pode ser adicionada à camada orgânica, uma solução de um ácido inorgânico, por exemplo, HCl, tipicamente 0,5 N HCl. A solução de HCl pode ser adicionada durante um período de aproximadamente 10 minutos, enquanto é mantida uma temperatura interna de 15 a 30°C. A solução de duas fases resultante foi em seguida separada. Pode ser adicionada à camada aquosa um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente

acetato de isopropilaa. A mistura de reação pode em seguida ser agitada e uma solução de uma base, por exemplo, hidróxido de sódio, em água pode em seguida ser adicionada durante um período de aproximadamente 10 minutos enquanto é mantida uma temperatura interna de 15 a 30°C. A solução

5 resultante de duas fases em seguida pode ser separada e a camada orgânica salva. A seguir, a camada aquosa pode ser extraída com um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa ou acetato de etila. As camadas orgânicas podem em seguida ser combinadas e podem ser lavadas com água. A camada orgânica pode em seguida concentrada sob vácuo (por exemplo, 10 a 110 mbar, tipicamente 20 a 100

10 mbar) em uma temperatura interna de 20 a 40°C (temperatura externa 30 a 60°C). O produto resultante é uma solução de (iv) em acetato de isopropilaa.

O solvente também pode ser qualquer hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, alquilbenzeno, tal como tolueno ou xileno ou nafta

15 aromática. Especificamente, tolueno pode ser escolhido como um solvente alternativo.

O produto em seguida pode ser agitado e aquecido até uma temperatura interna de 70 a 100°C (por exemplo,  $85 \pm 5^\circ\text{C}$  (temperatura externa 90 a 100°C)) durante um período de 30 a 60 minutos. Em seguida, a

20 mistura de reação pode ser tratada com heptano durante um período de aproximadamente 10 minutos, enquanto é mantida uma temperatura interna de 70 a 100°C. A mistura de reação resultante pode em seguida ser agitada e resfriada para a temperatura de 15 a 30°C, por exemplo,  $3 \pm 3^\circ\text{C}$  durante um período de aproximadamente 1 hora. É observado que pode ocorrer uma

25 cristalização em uma temperatura de 45 a 55°C. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão espessa, pode em seguida ser agitada durante mais 2 horas em uma temperatura de 15 a 30°C. O sólido resultante pode em seguida ser coletado por filtração, por exemplo, sobre um filtro de polipropileno sob sucção. O sólido resultante pode em seguida ser lavado

30 com uma mistura de um acetato e um alceno, por exemplo, uma mistura de um acetato de alquila e um alceno, tipicamente uma mistura de acetato de isopropilaa e heptano. A proporção do acetato de isopropilaa para o heptano

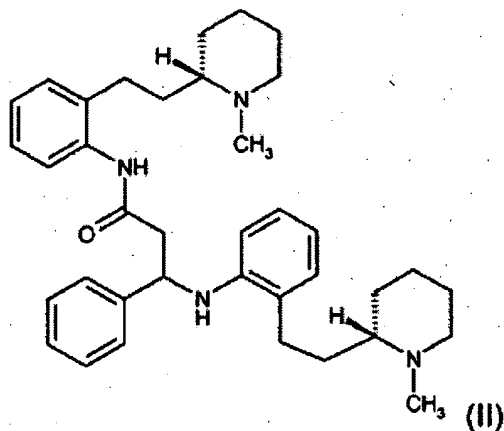
pode ficar, por exemplo, na região de 1:6. O sólido pode ser lavado em duas partes iguais. O sólido pode em seguida ser secado em uma temperatura de 40 a 55°C, por exemplo, 45 a 50°C sob um vácuo (tipicamente 0,0013 a 0,004 MPa (13 a 40 mbar). O sólido pode ser determinado como estando seco quando o LOD é de menos do que 1%. O produto resultante, (2E)-N-[2-[2-[(2S)-1-Metil-2-piperidinil]etil]fenil]-3-fenil-2-propenamida é dessa forma isolado.

A presente invenção proporciona uma etapa de reação com a utilização de um acetato, tipicamente o acetato de isopropilaa em uma base, tipicamente o hidróxido de sódio. Esse processo tem vantagens ambientais muito maiores do que as do processo da técnica anterior, que usava diclorometano nessa etapa para a síntese do composto (I).

Por exemplo, a solução de acetato de isopropilaa, é concentrada para a remoção da água de forma azeotrópica e para ser obtida uma solução de base livre seca. A presença de uma solução seca significa que a mistura de reação pode ser usada diretamente sem purificação adicional.

O acoplamento da base livre (I2) com o cloreto de cinamoíla, também pode ser realizado em um acetato, tipicamente o acetato de isopropilaa, na presença de carbonato de potássio.

Um possível produto secundário da reação pode estar presente como uma impureza da fórmula (II):



Abaixo uma tabela que dá outras condições de reação contempladas com relação ao acoplamento da base livre (IV) do composto (iiiA), com o cloreto de cinamoíla. Será por certo entendido que as condições des-

critas aqui, neste pedido de patente, são exemplos e não estão destinadas a serem limitativas da invenção.

| Condições de Reação                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Resultados                                                                                 | Observações                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| À base livre (IV) (1 eq) e $K_2CO_3$ (3 eq) em IPAc em RT, adic. Cin-Cl (cloreto de cinamoíla) (1,5 eq) em IPAc em 5 min, aquecer até refluxo, agitar 2 h, resfriar RT e ad. água. Separar a camada orgânica, 0,5 N HCl em seguida 2 N NaOH, operação, (iv) se cristaliza a partir de Heptano/IPAc (6/1) | (II) não detectado<br>(iv) Rendimento: 78%<br>Pureza: 99.8%                                | (IV) base livre solução foi concentrada uma vez até secagem total.                                                                                               |
| À base livre(IV) (1 eq) em IPAc na RT, ad. Cin-Cl (1,5 eq) em IPAc em 1~2 min, agitar 30 min, ad. $K_2CO_3$ em água na RT                                                                                                                                                                                | (IV)/(iv)= 3,1%<br>(II)/(iv)=11,0%                                                         | solução da base livre(IV) não foi concentrada.                                                                                                                   |
| À base livre (IV) (1 eq) e $K_2CO_3$ (2 eq) em IPAc e água em RT, ad. Cin-Cl (1,5 eq) em IPAc em 20 min., agitar 1 h;<br>em seguida ad. Cin-Cl (0,1 eq) em IPAc                                                                                                                                          | 1.5 eq Cin-Cl:<br>(IV)/(iv)= 1,2%;<br>+01 eq Cin-Cl:<br>(IV)/(iv)=0,7%<br>(II)/(iv)= 42,2% | A solução da base livre(IV) não foi concentrada; a mistura de reação foi uma solução bifásica; (II) foi 1,2% depois da cristalização a partir de Hep/IPAc (4/1). |
| À base livre (IV) (1 eq) e $NaHCO_3$ (5 eq) em IPAc e água a 0~5°C, ad. Cin-Cl (1,5 eq) em IPAc em 30 min., aquecer para RT, agitar 30 minutos                                                                                                                                                           | (IV): n.d.<br>(II)/(iv) = 33%                                                              | Solução da base livre(IV) não foi concentrada; mistura de reação foi uma solução a bifásica.                                                                     |
| À base livre (IV) (1 eq) e 4-metilmorfolino (2 eq) em IPAc na RT, ad. Cin-Cl (1,5 eq) em IPAc em 5~10 min., agitar 30 min.                                                                                                                                                                               | (IV)/(iv)= 0,7%<br>(II)/(iv)= 4,3%                                                         | Solução da base livre(IV) não foi concentrada.                                                                                                                   |
| À base livre (IV) (1 eq) em $C_2Cl_2$ a 0~5°C, ad. Cin-Cl (1,1 eq) em $C_2Cl_2$ em 2~3 min., aquecer para a RT, agitar 30 min.                                                                                                                                                                           | (IV): n.d.<br>(II)/(iv)= 69,6%                                                             | A mistura de reação foi uma solução transparente.                                                                                                                |

| Condições de Reação                                                                                                                                                                                                  | Resultados                                                                  | Observações                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| À base livre (IV) (1 eq) e $K_2CO_3$ (3 eq) em NMP na RT, ad. Cin-Cl (1,5 eq) em NMP em 5~10 min., agitar 30 min;<br>Ad. água à mistura de reação : retirar o óleo                                                   | (IV): n.d.<br>(I)/(iv)= 1,7%                                                | Solução da base livre (IV) foi concentrada até a secagem total; a mistura de reação foi uma solução transparente exceto $K_2CO_3$ .          |
| À base livre (IV) (1 eq) e $K_2CO_3$ (3 eq) em NMP na RT, ad. Cin-Cl (1,5 eq) em NMP em 5~10 min., agitar 30 min;<br>Ad. tudo dentro de água: se tornou um "chuck" rígido quando $K_2CO_3$ foi adicionado.           | (IV): n.d.<br>(I)/(iv)= 1,3%                                                | Solução da base livre (IV) foi concentrada até a secagem total; a mistura de reação foi uma solução transparente exceto $K_2CO_3$ .          |
| À base livre (IV) (1 eq) em NMP a 0 a 10°C, ad. Cin-Cl (1,5 eq) em NMP em 5~10 min., aquecer para a RT, agitar 30 min;<br>Ad. dentro de 0,2N NaOH, sólido branco formado primeiro, se torna mais tarde sólido gomoso | (IV): n.d.<br>(II)/(iv)= 7,4%                                               | Solução da base livre (IV) foi concentrada até a secagem total; a mistura de reação foi uma solução transparente                             |
| À Cin-Cl (1,5 eq) em IPAc na RT, ad. a base livre (IV) (1 eq) em IPAc em 10 min., agitar 30 min, filtrar.                                                                                                            | (IV)/(iv)= 5,4%<br>(II): n.d.                                               | Solução da base livre (IV) foi concentrada até a secagem total; formado um bom sólido.                                                       |
| À Cin-Cl (1,5 eq) em IPAc na RT, ad. a base livre (IV) (1 eq) em IPAc em 10 min., agitar 30 min, filtrar, secar;<br>Dissolver em IPAc e 1 N NaOH, (iv) se cristaliza a partir de heptano/IPAc (5/1)                  | (IV)/(iv)= 3,1%<br>(II)/(iv)= 0,4%<br>(iv) Rendimento: 73%<br>Pureza: 99,8% | Solução da base livre (IV) foi concentrada até a secagem total; formado um bom sólido; nenhum (II) e (IV) detectado depois da cristalização. |
| À Cin-Cl (1,5 eq) em IPAc na RT, ad. a base livre (IV) (1 eq) em IPAc em 5~10 min., agitar 30 min.                                                                                                                   | (IV)/(iv)= 0,6%<br>(II)/(iv)= 0,5%                                          | Solução da base livre (IV) não foi concentrada                                                                                               |
| À Cin-Cl (1,5 eq) em tolueno na RT, ad. a base livre (IV) (1 eq) em tolueno em 5~10 min., agitar 30 min                                                                                                              | (IV)/(iv)= 0,3%<br>(II)/(iv)= 0,3%                                          | Solução da base livre (IV) não foi concentrada.                                                                                              |

na qual o IPAc é o acetato de isopropilaa e Cin-Cl é o cloreto de cinamoíla. É contemplado, por certo que outros solventes como os descritos aqui, neste pedido de patente como alternativos, podem ser usados. Como um desses o acetato de etila é um exemplo.

- 5                    O produto resultante é de preferência de uma elevada pureza quiral, por exemplo, acima de 95% puro, tipicamente acima de 99% puro. Em uma modalidade específica da presente invenção nenhum enantiômero R pode ser detectado através de HPLC quiral.

- 10                    As condições e o procedimento da presente invenção proporcionam que a impureza (II) seja formada em uma quantidade de menos do que 5%, por exemplo, menos do que 3, tipicamente menos do que 1%, medida por HPLC. As condições da presente invenção que permitem essa redução em produtos secundários são a adição de uma solução da base livre (12) em acetato de isopropilaa dentro da solução de cloreto de cinamoíla em acetato de isopropilaa em temperatura ambiente. A reação é muito rápida e o sal do ácido do composto (IV) se precipita imediatamente como um sólido branco.
- 15

#### Etapas alternativas D1

- 20                    Uma mistura, por exemplo uma solução do sal de ácido canfórico resolvido (iiiA) em acetato, por exemplo acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa pode ser submetida a uma temperatura de 15 até 30°C, por exemplo, 20 a 25°C. A mistura de reação pode ser agitada. Em seguida, em uma temperatura interna de 15 até 35°C, por exemplo de 20 até 30°C (tipicamente uma temperatura externa de 20°C, uma solução de uma base, por exemplo, o hidróxido de sódio, pode ser adicionada. A adição da
- 25                    base pode ser realizada durante um período de tempo de aproximadamente 5 minutos. A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser agitada durante um período de tempo de 15 até 45 minutos, tipicamente 30 minutos. A mistura de reação resultante, por exemplo uma emulsão, tipicamente uma emulsão de cor laranja, pode em seguida ser
- 30                    deixada se separar em uma mistura de duas fases. A fase de água pode ser removida. A fase orgânica remanescente pode então ser reduzida em volume, por exemplo através da utilização de um evaporador giratório, e o aceta-

to pode ser removido através de destilação em uma temperatura de 50 a 70°C, tipicamente 60°C e sob pressão reduzida 0,022 a 0,026 MPa (220 a 260 mbar), tipicamente 0,025 MPa (250 mbar).

#### Etapa Alternativa D2

5 A mistura de reação mencionada anteriormente pode em seguida ser tratada com uma cetona, por exemplo, 2-butanona e um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente acetato de isopropilaa em uma temperatura de 25 a 40°C, tipicamente cerca de 35°C (por exemplo, temperatura externa 38°C). A mistura de reação pode estar sob condições inertes, por exemplo, sob nitrogênio. Em seguida, em uma temperatura interna de 10 aproximadamente 35°C, uma solução de cloreto de cinamoíla em 2-butanona, por exemplo, pode ser adicionada. A solução que contém o cloreto de cinamoíla pode ser adicionada gota a gota. Em seguida, mais solvente de cetona pode ser adicionado. A mistura de reação resultante, por exemplo, 15 uma suspensão, pode ser em seguida agitada durante um período de aproximadamente 15 a 30 minutos, tipicamente 20 minutos, em uma temperatura interna de cerca de 35°C. O pH da mistura de reação pode ficar entre 5 e 9, por exemplo, entre 6 e 8, tipicamente 7.

A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, 20 pode em seguida ser resfriada para uma temperatura interna de 20 a 30°C, tipicamente 25°C e água e um acetato, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente o acetato de isopropilaa podem ser adicionados. A mistura de reação resultante pode ser agitada em seguida durante um período de 5 a 25 minutos, tipicamente cerca de 15 minutos em uma temperatura interna de 25 20 a 30°C, tipicamente 25°C (por exemplo, uma temperatura externa de 20°C). A mistura de reação resultante, por exemplo, uma mistura de reação de duas fases, pode ser separada em seguida. A fase de água pode ser removida. A camada superior, tipicamente de cor amarela, pode em seguida ser tratado com um ácido, por exemplo, o ácido clorídrico. A mistura de reação 30 resultante de duas fases pode em seguida ser separada. A fase orgânica remanescente pode a seguir ser lavada com mais ácido e a mistura resultante de duas fases pode ser ainda separada e a fase de água pode ser

combinada com a primeira fase de água. As fases de água combinadas podem a seguir serem tratadas com ácido acético e uma base, por exemplo, o hidróxido de sódio. A mistura de reação resultante pode em seguida ser agitada em uma temperatura interna de 20 a 35°C, tipicamente 25 a 30°C (por exemplo, uma temperatura externa de 20°C). A mistura de reação pode ser agitada durante um período de 10 a 30 minutos, por exemplo, 10 a 20 minutos, tipicamente 15 minutos. A mistura de reação resultante de duas fases pode em seguida ser separada e a fase aquosa descartada.

A fase orgânica pode em seguida ser reduzida em volume, por exemplo, em um evaporador giratório e em uma temperatura externa de 50 a 70°C, tipicamente 60°C e sob vácuo, por exemplo, 0,022 a 0,026 MPa (220 a 260 mbar). Em seguida, a mistura de reação de volume reduzido pode ser tratada com um álcool, por exemplo, o isopropanol. A mistura de reação resultante pode em seguida ser reduzido em volume, por exemplo, em um evaporador giratório, em uma temperatura externa de 50 a 70°C, tipicamente 60°C e sob um vácuo, por exemplo, de 0,0112 a 0,018 MPa (120 a 180 mbar), tipicamente 0,015 MPa (150 mbar). Em seguida, a mistura de reação pode ser tratada com água em uma temperatura interna de 45 a 60°C, por exemplo, 50 a 55°C (tipicamente uma temperatura externa de cerca de 60°C). A mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser ainda tratada com o produto (iv) em um álcool, por exemplo, isopropanol. A mistura de reação pode em seguida ser agitada durante um período de 5 a 30 minutos, por exemplo, 10 a 20 minutos, tipicamente 15 minutos. A mistura de reação pode ser agitada em uma temperatura interna de 45 a 60°C, por exemplo, 50 a 55°C. Em seguida, a mistura de reação pode ser tratado com mais água que pode ser adicionada durante um período de 5 a 45 minutos, por exemplo, 15 a 30 minutos. A mistura de reação pode ser mantida em uma temperatura interna de 45 a 60°C. Em seguida, a mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode ser resfriada para uma temperatura interna de 15 a 30°C, por exemplo, 20 a 22°C. Em seguida, a mistura de reação resultante, por exemplo, uma suspensão, pode ser agitada durante um período de 15 a 45 minutos, tipicamente cerca de 30

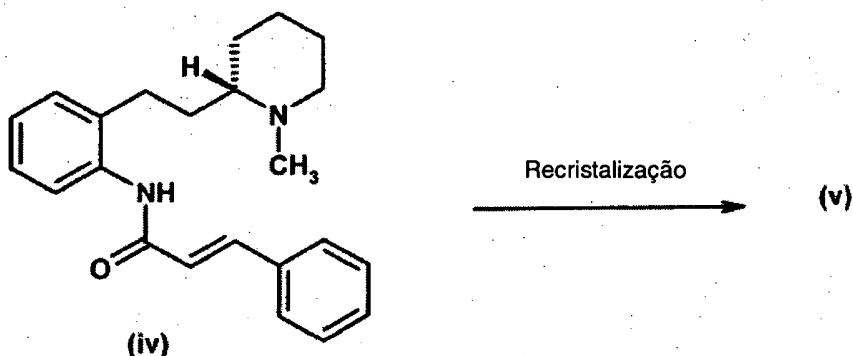
minutos e a uma temperatura interna de 15 a 30°C, por exemplo, 20 a 25°C, tipicamente 20 a 22°C. A mistura de reação resultante pode ser filtrada em seguida e o sólido recolhido. O sólido pode ser lavado com uma mistura de água e um acetato, em que a proporção de água:acetato é de aproximada-

5 mente 5:1 g/g. O acetato pode ser, por exemplo, um acetato de alquila, tipicamente o acetato de isopropilaa ou acetato de etila. O sólido pode em seguida ser secado sob um vácuo e em uma temperatura de 40 a 60°C, por exemplo, 45 a 55°C, tipicamente 55°C.

O solvente também pode ser qualquer hidrocarboneto aromático, por exemplo, benzeno, alquilbenzeno, tal como tolueno ou xileno ou nafta

10 aromática. Especificamente, o tolueno pode ser escolhido como um solvente alternativo.

#### Etapa E



O produto (iv) pode ser adicionado a um álcool, por exemplo,

15 isopropanol e um alcano, por exemplo, uma fração de heptano a partir de petróleo que tenha um ponto de ebulição de 65 a 100°C. Em seguida, a mistura de reação pode ser aquecida para temperatura interna de 50 a 85°C, por exemplo, cerca de 75°C (tipicamente uma temperatura externa de 95°C). A mistura de reação pode ser refluxada. A mistura de reação pode ser aque-

20 cida durante um período de entre 15 e 45 minutos, tipicamente 30 minutos. A mistura de reação pode ser agitada. Em seguida, a mistura de reação pode ser filtrada. A mistura de reação pode ficar em uma temperatura interna de 60 a 80°C, por exemplo, 70 a 75°C, tipicamente uma temperatura externa de 85°C. A mistura de reação resultante pode em seguida ser tratada com uma

25 mistura de um álcool e um alcano, por exemplo, isopropanol e heptano. A

mistura de reação resultante pode em seguida ser aquecida para uma temperatura interna de aproximadamente 70°C, tipicamente uma temperatura externa de 95°C. A mistura de reação pode ser agitada. Em seguida, mais heptano pode ser adicionado. O heptano pode ser adicionado gota a gota. A

5    mistura de reação pode ser mantida em uma temperatura interna de 50 a 80°C, por exemplo, 65 a 75°C, tipicamente uma temperatura externa de 75°C.

A solução resultante pode em seguida ser resfriada para uma temperatura interna de 30 a 50°C, tipicamente 40°C (por exemplo, uma temperatura externa de 40°C). A mistura de reação pode ser resfriada durante

10    um período de 5 a 30 minutos, por exemplo, 10 a 20 minutos, tipicamente 15 minutos. Em seguida, em uma temperatura interna de 30 a 50°C, tipicamente 40°C, a mistura de reação resultante, por exemplo, uma solução, pode ser tratada com uma mistura, por exemplo, uma suspensão, do produto (v) em

15    um alcano, por exemplo, o heptano. A mistura de reação resultante pode em seguida ser agitada durante um período de 15 a 45 minutos, por exemplo, 20 a 35 minutos, tipicamente 30 minutos, em uma temperatura interna de 30 a 50°C, tipicamente 40°C. Em seguida, a mistura de reação resultante pode ser tratada com mais alcano, por exemplo, heptano. A mistura de reação

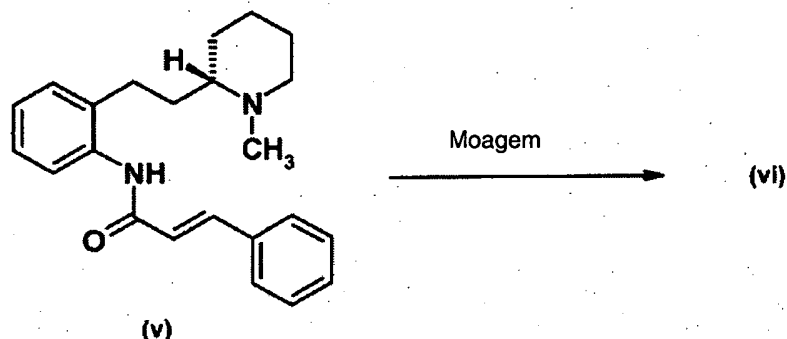
20    resultante, por exemplo, uma suspensão, pode em seguida ser resfriada para uma temperatura interna de -15 a 0°C, por exemplo, -10 a -5°C, tipicamente -10°C (temperatura externa de, por exemplo, -10 a -15°C). A mistura de reação pode ser resfriada durante um período de 15 a 45 minutos, tipicamente cerca de 30 minutos. A mistura de reação pode ser agitada durante

25    por mais 40 a 90 minutos, por exemplo, cerca de 60 minutos. A mistura de reação resultante pode em seguida ser filtrada em temperatura interna de aproximadamente -10°C. O sólido resultante pode em seguida ser lavado em uma mistura de um álcool e um alcano, por exemplo, uma mistura de isopropanol e heptano. A mistura do álcool e alcano pode estar em uma proporção

30    de álcool:alcano de 1:1.5. O sólido pode em seguida ser lavado com a mistura acima mencionada. O sólido pode ser secado em seguida, por exemplo, sob um vácuo, em uma temperatura de aproximadamente 50 a 70°C, tipica-

mente cerca de 60°C.

#### Etapa F



O produto pode ainda ser processado, por exemplo, pela moagem, para a produção de um produto de partícula fina.

5           Através de toda esta descrição e nas reivindicações deste relatório, as palavras "compreende" e "contem" e as variações das palavras, por exemplo, "compreendendo" e "compreende" significa "incluindo, porem não limitado a", e não é destinada a (e não) exclui outras partes, aditivos, componentes, números inteiros ou etapas.

10           Através de toda esta descrição e nas reivindicações deste relatório, o singular engloba o plural, a não ser que o contexto exija de outra forma. De modo específico, quanto o artigo indefinido for usado, a especificação é para ser entendida como contemplando a pluralidade bem como a singularidade, a não ser que o contexto exija de outra forma.

15           Aspectos, números inteiros, características, compostos, partes químicas ou grupos descritos em conjunção com um aspecto específico, modalidade ou exemplo da invenção são para serem entendidos como podendo ser aplicados a qualquer outro aspecto, modalidade ou exemplo descrito aqui, neste pedido de patente a não ser que seja incompatível com o  
20           mesmo.

A invenção será em seguida mais exemplificada através dos exemplos não limitativos abaixo:

#### Exemplos:

##### Exemplo 1:

25           Síntese de 2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina 4-metilbenzenosulfonato

Um recipiente MP-10 é colocado sob uma atmosfera inerte através da pressurização com nitrogênio para, por exemplo, 0,45 MPa (5 bar), em seguida despressurização para 0,1 MPa (1 bar). Repetir esta pressurização/ despressurização quatro vezes. Carregar o recipiente MP-10 com 43,90 g de 1-metila-2-[(*E*)-2-(2-nitrofenil)-etenil]-piridínio 4-etilbenzenossulfonato. Tornar o recipiente inerte com nitrogênio como descrito acima. Adicionar 1,87 g de 10% Pt/C (62,4% molhado). Tornar o recipiente inerte com nitrogênio como descrito acima. Adicionar 395,6 g de metanol. Tornar o recipiente inerte com nitrogênio como descrito acima. Agitar o recipiente a 450 rpm, ajustar a temperatura da batelada em 30°C, e permitir que a temperatura da batelada se equilibre em 30°C. Ajustar o controle de temperatura do RC1 para o modo Tj e desligar o agitador. Purgar o espaço superior do N<sub>2</sub>, e substituir com H<sub>2</sub> através de pressurização com H<sub>2</sub> até 0,45 MPa (4,5 bar), despressurização para 0,1 MPa (1 bar). Repetir o ciclo de pressurização/ despressurização de H<sub>2</sub> 4 vezes. Depois da despressurização final, ajustar a pressão do reator para 0,52 MPa (5,2 bar), agitar a 450 rpm para iniciar a reação, e trocar o modo do RC1 para o modo Tr. A reação inicial é exotérmica, dando uma taxa de evolução máxima de calor de cerca de 35 W/kg (com a exceção de um pico de curta duração com um máximo de ~ 150 W/kg). O início da reação é detectado imediatamente com base na absorção do hidrogênio e a evolução do calor. Hidrogenar à 30°C e 0,52 MPa (5,2 bar) durante 7,2 h. Despressurizar o reator para 0,1 MPa (1 bar), e purgar com N<sub>2</sub> através de pressurização para 0,45 MPa (0,45 MPa (5 bar)) e despressurização como descrito acima (5 ciclos). Esvaziar o reator, e enxaguar o recipiente MP-10 com: 44,8 g de metanol e combinar o enxágüe com a mistura de reação. Filtrar a batelada sobre um coxim de 8,0 g de Celite. Lavar o coxim de Celite com 39,6 de metanol e combinar o filtrado [cuidado: não permitir que a torta de filtrado fique seca], destilar o filtrado em uma temperatura interna à 35-45°C (temperatura da camisa: 65-75°C) sob pressão reduzida 0,008 a 0,016 MPa (80 a 160 mbar) para recolher 450 ml do solvente (volume da batelada: ~ 150 ml). Adicionar à batelada 53,3 g de 2-propanol isento de peróxido. Destilar a batelada em uma temperatura interna de 35-45°C (temperatura da

- camisa: 65-75°C) sob pressão reduzida (80-160 mbar) para recolher 450 ml de solvente (volume da batelada: ~150 mL). Adicionar 353,3 g de 2-propanol. Destilar a batelada em uma temperatura interna de 35-45°C (temperatura da camisa: 65-75°C) sob pressão reduzida (80-160 mbar) para recolher 450 ml de solvente (volume da batelada: ~ 150 mL). Aquecer a batelada para uma temperatura interna a  $60 \pm 5^\circ\text{C}$  durante um período de 20 minutos e adicionar 43,7 g de acetato de isopropilaa durante um período de 20 minutos enquanto a temperatura interna é mantida em 55-65°C. Resfriar a mistura para uma temperatura interna de  $40 \pm 5^\circ\text{C}$  durante um período de 20 minutos e semear a batelada com 160 mg de A6 puro. Resfriar a suspensão para uma temperatura interna de  $20 \pm 5^\circ\text{C}$  durante um período de 1 h e agitar nessa temperatura durante um período adicional de 4 h. Recolher o sólido através de filtragem sobre um funil de Büchner com sucção, lavar o sólido com 2 X 42,1 g de 2-propanol/acetato de isopropilaa (1:2 v/v). Secar o sólido sob pressão reduzida 0,0015 a 0,004 MPa (15 a 40 mbar) a 60°C até que seja alcançado um LOD de < 1% para dar 26,3 g de 2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]benzenamina 4-metilbenzenossulfonato (1:1).

Rendimento teórico: 41,60 g

Rendimento: 63,2%

- 20 Pureza: 98,8%

Ponto de fusão: 133 a 135°C

### Exemplo 2

Síntese do sal do ácido (S)-2-[2-(1-Metil-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1*R*,3*S*)-(+)- canfórico (1:1)

- 25 (a) Geração da Base Livre

- Um frasco de 500 ml, de fundo redondo com 4 gargalos equipado com um misturador mecânico, termômetro digital e entrada e saída de nitrogênio, banho de aquecimento e de resfriamento, e funil de adição é carregado com 30,00 g do sal de 2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina 4-metilbenzenossulfonato (1:1) e 200 ml de acetato de isopropilaa. Agitar a mistura a 20-25°C sob nitrogênio e adicionar uma solução de 4,00 g de hidróxido de sódio em 50 ml de água durante um período de 5 minutos en-

quanto é mantida uma temperatura interna em 20-25°C. Agitar a suspensão de forma eficiente até que todo o sólido seja dissolvido (5 min.). Separar a camada orgânica e guardar. Extrair a camada aquosa com 67 ml de acetato de isopropilaa. Combinar as camadas orgânicas e lavar as mesmas com 50 ml de água. Separar a camada orgânica e guardar. Extrair a camada aquosa com 67 ml de acetato de isopropilaa. Combinar as camadas orgânicas e lavar as mesmas com 50 ml de água. Separar a camada orgânica e concentrar a mesma sob vácuo 0,002 a 0,01 MPa (20 a 100 mbar) em uma temperatura interna de 20-40°C (temperatura externa 30-60°C) para obter 20~30 ml de uma solução. Adicionar 50 ml de 2-propanol e concentrar a mesma sob vácuo 0,002 a 0,01 MPa (20 a 100 mbar) em uma temperatura interna de 20-40°C (temperatura externa 30-60°C) para obter 20~30 ml de uma solução. Adicionar 50 ml de 2-propanol e concentrar a mesma sob vácuo 0,002 a 0,01 MPa (20 a 100 mbar) em uma temperatura interna de 20-40°C (temperatura externa 30-60°C) para obter 20~30 mL de uma solução. Adicionar ~100 ml de 2-propanol para obter 95,27 g (117 ml) de uma solução de (±)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (que contém 16,77 g de base livre) em 2-propanol. Guardar essa solução para a etapa seguinte e armazenar a mesma sob nitrogênio.

20 (b) Resolução

Um frasco de 500 ml, de fundo redondo com 4 gargalos equipado com um misturador mecânico, termômetro digital e entrada e saída de nitrogênio, manta de aquecimento, condensador, e um funil de adição é carregado com 15,38 g de ácido (1R,3S)-(+)- canfórico e 100 ml de etanol de 200m graus para dar a solução transparente. Agitar a solução sob nitrogênio e aquecer para uma temperatura interna de  $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa 80 - 90°C) durante um período de 30 min. Adicionar uma solução de 95,27 g (117 ml) de uma solução de (±)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (que contém 16,77 g de base livre) em 2-propanol durante um período de 15 min enquanto mantendo uma temperatura interna em  $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$  para ser obtida uma solução transparente. Lavar o funil de adição com 100 ml de 2-propanol e adicionar à mistura de reação. Adicionar 10 mg de sal do ácido

(S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil) etil]-benzenamina (1R,3S)-(+)- canfórico (1:1) semear e resfriar a mistura de reação para  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um período de 1 ~ 2 h. Agitar a mistura a  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas adicionais. Remover o sólido através de filtragem sobre um papel de filtro de polipropileno em um  
5 funil de Büchner com sucção. Lavar o sólido com um total de 100 ml de 2-propanol em duas porções iguais de 50 ml cada uma. Secar o sólido a  $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$  sob vácuo 0,0013 a 0,004 MPa (13 a 40 mbar) com sangramento do nitrogênio para ser obtido um peso constante (LOD < 1%, 4 h) de 15,14 g de sal do ácido (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1R,3S)-(+)-  
10 canfórico em bruto (1:1) as como um sólido branco (pureza enantiomérica: S:R = 98,6:1,4).

(c) Enriquecimento do sal do ácido (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1R,3S)-(+)- canfórico (1:1): em bruto

Um frasco de 250 ml, de fundo redondo com 4 gargalos equipa-  
15 do com um misturador mecânico, termômetro digital e entrada e saída de nitrogênio, manta de aquecimento, condensador, e um funil de adição é carregado com 15,10 g sal do ácido (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1R,3S)-(+)- canfórico (1:1): em bruto, 40 ml de etanol de gradação 200, e 50 ml de 2-propanol. Agitar a mistura de reação a  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$   
20 para ser obtida uma suspensão espessa. Aquecer a mistura para uma temperatura interna em  $78 \pm 3^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa  $85\text{--}95^{\circ}\text{C}$ ) durante um período de 1 h para conseguir um refluxo suave. Agitar a suspensão leve a  $78 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um adicional de 1 h. Resfriar a mistura de reação para  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um período de 1 ~ 2 h. Agitar a suspensão espessa resultante e  
25 resfriar para  $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa  $0\text{--}5^{\circ}\text{C}$ ) durante um período de 30 minutos. Adicionar 40 ml de 2-propanol para diluir a mistura de reação e agitar a suspensão resultante a  $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$  durante um adicional de 30 min. Reco-  
30 lher o sólido através de filtragem sobre um papel de filtro de polipropileno em um funil Büchner com sucção. Lavar o sólido com um total de 60 ml de 2-propanol em duas porções iguais de 30 ml cada uma. Secar o sólido a  $45\text{--}50^{\circ}\text{C}$  0,0013 a 0,004 MPa (13 a 40 mbar) com sangramento do nitrogênio para ser obtido um peso constante (LOD < 1%, 4 h) de 14,16 g do sal do

ácido (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1*R*,3*S*)-(+)- canfórico (1:1) como um sólido branco.

Rendimento teórico: 32,15 g

Rendimento: 44,0%

- 5 Pureza enantiomérica: S:R = 99,9:0,1 (% de área do HPLC quiral %).

Exemplo 3:

Síntese alternativa do sal do ácido (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1*R*,3*S*)-(+)- canfórico (1:1)

- (a) Síntese do sal do ácido (S)-2-[2-(1-Metil-2-piperidinil)etil]-benzenamina  
10 (1*R*,3*S*)-(+)- canfórico.

(i) Geração da Base Livre

- Em um frasco de 250 ml de fundo redondo equipado com um agitador magnético foram adicionados 2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina 4-metilbenzeno sulfonato (10 g) e acetato de isopropilaa (60  
15 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e agitados em uma temperatura interna de 25°C. Em seguida, a 25°C uma solução de hidróxido de sódio (4,23 g) em água (30 ml) é adicionada gota a gota à mistura de reação durante um período de 5 minutos. Em seguida à mistura de reação é agitada durante mais de 15 a 30 minutos.

- 20 Em um funil de separação, a fase de água transparente de cor amarela brilhante e separada a partir da fase intermediária. A fase intermediária e a fase orgânica possem em seguida ser passadas sobre um filtro de fibra de vidro para dentro de um frasco de 250 ml de fundo redondo. A fase de água é de aproximadamente 40 ml e as fases combinadas intermediária e  
25 orgânica são de aproximadamente 80 ml. Em seguida, é adicionado à mistura filtrada acetato de isopropilaa (10 ml) em porções. Em seguida, a mistura de reação é reduzida em volume em uma temperatura de 55°C e sob pressão reduzida de 0,022 MPa (220 mbar). A seguir, o acetato de isopropilaa é adicionado a mistura de reação em 2 porções (2 x 65 ml).

- 30 (ii) Síntese do sal do ácido (S)-2-[2-(1-Metil-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1*R*,3*S*)-(+)- canfórico

A fase orgânica isenta de água é submetida a uma temperatura

externa de 85°C e agitada. Em seguida uma solução do ácido canfórico (5,44 g) em isopropanol (11,5 ml) é adicionada durante um período de tempo de 5 minutos e em seguida a solução é tratada com mais uma adição de isopropanol (2 x 3 ml). A mistura de reação é agitada em seguida em uma temperatura externa de 85°C durante 30 minutos. Em seguida, a mistura de reação é tomada em uma temperatura interna de 60°C e é tratada com uma suspensão do sal do ácido canfórico resolvido (IV) (10 mg) e é também adicionado acetato de isopropilaa (0,15 ml). Em seguida a mistura de reação é deixada se resfriar para a temperatura ambiente durante um período de aproximadamente uma hora e em seguida é agitada em temperatura ambiente durante mais uma hora. A seguir, uma mistura de acetato de isopropilaa e isopropanol em uma proporção de acetato de isopropilaa para isopropanol de 4:1 g/g, é adicionada à mistura de reação. O produto resultante é em seguida secado sob vácuo em uma temperatura de 55°C

15 Rendimento: 4,36 g (40,6% da teoria)

(b) Recristalização do sal do ácido(S)-2-[2-(1-Metil-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1*R*,3*S*)-(+)- canfórico.

Em um recipiente de 100 ml com um agitador mecânico e sob uma atmosfera inerte (nitrogênio), o sal do ácido canfórico (iii) (5 g) em etanol absoluto (20 g) é adicionado. Em seguida, é adicionado isopropanol (25 g) e a mistura de reação é aquecida até a temperatura de refluxo de 90°C (temperatura externa), 75°C (temperatura interna). A mistura de reação é refluxada durante 30 minutos em uma temperatura interna de 75°C. A mistura de reação é agitada. A mistura de reação é em seguida resfriada durante um período de tempo de 2 horas para uma temperatura interna de 0°C. Em seguida a suspensão resultante é aquecida para uma temperatura interna de 65°C (em um banho de ultra-som) e em seguida a reação é semeada com o sal do ácido canfórico resolvido (IV) (5 mg) em isopropanol (0,1 g).

Em seguida, a mistura de reação é resfriada para uma temperatura interna de 0 a 5°C durante um período de 15 minutos. Em seguida, isopropanol (20 g) é adicionado durante um período de 30 minutos e a mistura de reação é agitada em uma temperatura interna de 0 a 5°C. Em seguida,

em uma temperatura interna de 0 a 5°C mais isopropanol é adicionado (3 x 5 g). A mistura de reação é em seguida filtrada em uma temperatura interna de 0 até 5°C (temperatura externa 0°C) e secada sob condições de vácuo em uma temperatura de 55°C.

5 Exemplo 4:

Síntese de (2E)-N-[2-[2-[(2S)-1-Metil-2-piperidinil]etil]fenil]-3-fenil-2-propenamida.

(a) Geração da Base Livre

Um frasco de 250-ml, de 4 gargalos, de fundo redondo equipado com um agitador mecânico, termômetro digital e entrada e saída de nitrogênio, banho de aquecimento e de resfriamento, e um funil de adição, é carregado com 6,28 g do sal do ácido (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (1R,3S)-(+)- canfórico (1:1) e 60 ml de acetato de isopropilaa. Agitar a mistura a 20 - 25°C sob nitrogênio e adicionar uma solução de 1,60 g de hidróxido de sódio em 20 ml de água durante um período de 5 min enquanto mantendo uma temperatura interna em 20 - 25°C. Agitar a suspensão de forma eficiente até que todo o sólido se dissolva (5 min). Separar a camada orgânica e guardar. Extrair a camada aquosa com 20 ml de acetato de isopropilaa. Combinar as camadas orgânicas e lavar as mesmas com 20 ml de água. Separar a camada orgânica e concentrar a mesma sob vácuo 0,002 a 0,01 MPa (20 a 100 mbar) em uma temperatura interna de 20 - 40°C (temperatura externa 30-60°C) a para serem obtidos ~65 ml de uma solução de (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (que contém 3,28 g de base livre) em acetato de isopropilaa. Guardar esta solução para a etapa seguinte e armazenar a mesma sob nitrogênio.

(b) Reação

Um frasco de 250-ml, de 4 gargalos, de fundo redondo equipado com um agitador mecânico, termômetro digital e entrada e saída de nitrogênio, manta de aquecimento, condensador e um funil de adição, é carregado com ~65 ml de uma solução de (S)-2-[2-(1-metila-2-piperidinil)etil]-benzenamina (que contém 3,28 g de base livre) em acetato de isopropilaa e 6,22 g de carbonato de potássio. Agitar a mistura de reação sob nitrogênio

em uma temperatura interna de  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  para dar uma suspensão. Adicionar 3,75 g de cloreto de cinamoíla durante um período de 5 minutos enquanto é mantida uma temperatura interna em  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  para ser obtida uma suspensão espessa. Aquecer a mistura de reação até uma temperatura interna de  $85 \pm 5^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa  $90 - 100^{\circ}\text{C}$ ) durante um período de 30 - 60 minutos. Agitar a mistura de reação nesta temperatura durante um adicional de 2 h. Resfriar a mistura de reação para  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um período de 1 h. Adicionar 50 ml de água. Agitar a mistura de reação em  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante 30 a 60 minutos para ser obtida uma solução bifásica. Separar a camada orgânica. Adicionar 80 ml de 0,5 N HCl solução durante um período de 10 minutos enquanto mantendo uma temperatura interna em  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  para dar uma solução bifásica. Separar a camada aquosa. Adicionar 60 ml de acetato de isopropilaa. Agitar a mistura de reação e adicionar uma solução de 2,00 g de hidróxido de sódio em 25 ml de água durante um período de 10 min enquanto mantendo uma temperatura interna em  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  a para dar uma solução bifásica. Separar a camada orgânica e guardar. Extrair a camada aquosa com 60 ml de acetato de isopropilaa. Combinar a camada orgânicas e lavar a mesma com 40 ml de água. Separar a camada orgânica e concentrar a mesma sob vácuo (20 a 100 mbar) em uma temperatura interna de  $20 - 40^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa 30 a  $60^{\circ}\text{C}$ ) para serem obtidos 22 ml (19,3 g) de uma solução de (iii) em acetato de isopropilaa. Agitar e aquecer a mistura de reação para uma temperatura interna de  $85 \pm 5^{\circ}\text{C}$  (temperatura externa 90 a  $100^{\circ}\text{C}$ ) durante um período de 30 a 60 min. Adicionar 96 ml de heptano durante um período de 10 minutos enquanto mantendo uma temperatura interna em  $85 \pm 5^{\circ}\text{C}$ . Agitar e resfriar a mistura de reação para  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um período de 1 h. Agitar a suspensão espessa resultante à  $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$  durante um adicional de 2 h. Recolher o sólido através de filtração sobre a papel de filtro de polipropileno em um funil de Büchner com sucção. Lavar o sólido com um total de 28 ml de uma mistura de acetato de isopropilaa e heptano (1/6) em duas porções iguais do 14 ml cada uma. Secar o sólido a 45 a  $50^{\circ}\text{C}$  sob vácuo (13 a 40 mbar) com sangramento do nitrogênio para ser obtido um peso constante (LOD < 1%, 4 h) de 4,06 g de (2E)-N-[2-[2-[(2S)-1-metila-

2-piperidinil]etil]fenil]-3-fenil-2-propenamida como um sólido branco indefinido.

Rendimento teórico: 5,23 g

Rendimento: 77,6%

5 Pureza: 99,8% (% por área em HPLC).

Pureza enantiomérica: (*R*)-(iii) não foi detectado através de HPLC quiral.

#### Exemplo 5:

Síntese alternativa da (2*E*)-*N*-[2-[2-[(2*S*)-1-Metil-2-piperidinil]etil]fenil]-3-fenil-2-propenamida

#### 10 (a) Geração da Base Livre

Em um frasco de 500 ml de fundo redondo equipado com um agitador mecânico o sal do ácido canfórico resolvido (IV) (20 g) em acetato de isopropilaa (120 g) à adicionado em uma temperatura interna de 20 até 25°C (temperatura externa 20°C). Em seguida, em uma temperatura interna  
15 de 25 até 30°C (temperatura externa 20°C) uma solução de hidróxido de sódio (38,24 g) em água (60 g) é adicionada à mistura de reação durante um período de 5 minutos. A mistura de reação (suspensão) é em seguida agitada durante mais 30 minutos. A emulsão de cor laranja resultante é em seguida deixada se separar em uma mistura de duas fases e a fase de água é  
20 removida. A fase orgânica é em seguida submetida a um evaporador rotativo e o acetato de isopropilaa é destilado em uma temperatura interna de 60°C e sob pressão reduzida 0,025 MPa (250 mbar). Aproximadamente 90 g de acetato de isopropilaa são destilados. Antes da destilação, a fase orgânica é de uma cor laranja brilhante transparente e de um volume de aproximada-  
25 mente 160 ml (130g).

#### (b) Reação

Em um frasco de 1,5 l equipado com um agitador mecânico e em uma temperatura interna de 35°C (temperatura externa 38°C) e sob condições inertes (nitrogênio), 2-butanona (160 g) e acetato de isopropilaa (20 g)  
30 são adicionados à mistura de reação da porção (a). Em seguida, em uma temperatura interna de 35°C (temperatura externa de 38°C) uma solução de cloreto de cinamoíla (8,9 g) em 2-butanona (20 g) é adicionada gota a gota.

Em seguida, a mistura de reação é tratada com mais 2-butanona (2 x 5 g). A suspensão resultante é em seguida agitada durante 20 minutos em uma temperatura interna de 35°C. O pH da mistura fica entre 6 e 8.

(c) Resolução:

- 5                   A suspensão da etapa (b) é em seguida, resfriada para uma temperatura interna de 25°C (temperatura externa 20°C) e ao mesmo tempo uma mistura de água (200 g) e acetato de isopropilaa (60 g) é adicionada. A mistura de reação é em seguida agitada durante mais 15 minutos em uma temperatura interna de 25°C (temperatura externa 20°C). A mistura de reação resultante de duas fases é em seguida separada e a fase de água removida. A camada superior amarela resultante é em seguida tratada com 2,5 mols/l de ácido clorídrico (200 g). A mistura de duas fases resultante é em seguida separada e a fase de água é transferida para dentro de um frasco de 750 ml equipado com um agitador mecânico. A fase orgânica é em seguida lavada com 2,5 mols/l de ácido clorídrico (200 g) e a mistura de duas fases resultante é separada e a fase de água é adicionada à primeira fase de água. As fases de águas combinadas são em seguida tratadas com ácido acético (300 g) e é adicionado hidróxido de sódio (150 g). A mistura de reação é em seguida, agitada em temperatura interna de 25 a 30°C (temperatura externa 20°C) durante 15 minutos. A mistura de reação duas fases resultante é em seguida separada.

(d) Cristalização

- 25                   A fase orgânica da etapa de reação (c) acima é reduzida em volume em um evaporador rotativo em uma temperatura externa de 60°C e a 0,025 MPa (250 mbar). Em seguida, a mistura de reação de volume reduzido é tratada com isopropanol (60 g) e a mistura de reação resultante é reduzida em volume em um evaporador rotativo em uma temperatura externa de 60°C e sob um vácuo de 150 mbar. Em seguida, em uma temperatura interna de 50 a 55°C (temperatura externa 60°C) a mistura de reação é tratada com água (20 g) e a suspensão resultante é ainda mais tratada com o produto (iv) (10 mg) em isopropanol (0,01 g). A mistura de reação é em seguida agitada durante mais 15 minutos em uma temperatura interna de 50 a 55°C (tempe-

- ratura externa 60°C). Em seguida, mais água é adicionada durante um período de 15 a 30 minutos e a mistura de reação é mantida em temperatura interna de 50 a 55°C (temperatura externa 60°C). Em seguida, a suspensão resultante é resfriada para uma temperatura interna de 22 a 22°C (temperatura externa 20°C). Em seguida, a suspensão é agitada durante mais 30 minutos em uma temperatura interna de 22 a 22°C (temperatura externa 20°C) e o sólido resultante é coletado por filtração e lavado com uma mistura de água e acetato de isopropilaa (2 x 20 g), na qual a proporção de água:acetato de isopropilaa é de 5:1 g/g. O sólido resultante pode em seguida ser secado sob um vácuo em uma temperatura de 55°C.

Rendimento: 14,8 g (89,3% da teoria).

p. f.: 127,3 a 130,2°C

#### Exemplo 6:

- Recristalização da (2E)-N-[2-[2-[(2S)-1-Metil-2-piperidinil] etil]fenil]-3-fenil-2-propenamida.

- (a) Em um frasco de 200 ml de fundo redondo equipado com um agitador magnético, que contém o produto (iv) (15 g) é adicionado isopropanol (25 g), e é adicionado heptano (fração de heptano do petróleo tendo um ponto de ebulição de 65 até 100°C) (25 g). Em seguida, a mistura de reação é aquecida para temperatura interna de 75°C (temperatura externa 95°C) e refluxada durante aproximadamente 30 minutos, enquanto é agitada. Em seguida, a mistura de reação é filtrada sobre um filtro de fibra de vidro em uma temperatura interna de 70 até 75°C (temperatura externa 85°C) dentro de um frasco de 350 ml equipado com um agitador magnético. Em seguida, uma mistura de isopropanol (5 g) e heptano (5 g) é adicionada e a mistura de reação é aquecida para uma temperatura interna de 70°C (temperatura externa 95°C). Em seguida, mais heptano é adicionado gota a gota à mistura de reação em uma temperatura interna de 65 a 75°C (temperatura externa 75°C).

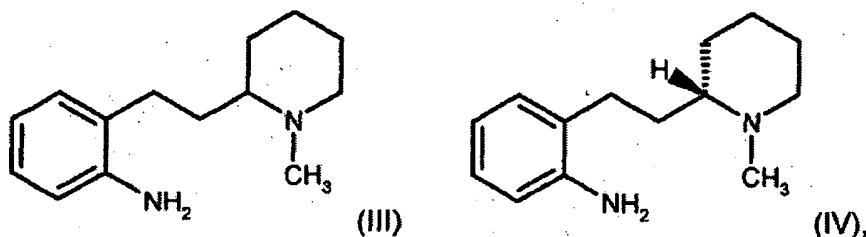
- (b) Cristalização

A solução da etapa (a) é em seguida resfriada para uma temperatura interna de 40°C (temperatura externa 40°C) durante um período de 15

- minutos. Em seguida, em uma temperatura interna de 40°C, a solução é tratada com uma suspensão do produto recristalizado (v) (11 mg) em heptano é adicionada e a mistura de reação é agitada durante 30 minutos em uma temperatura interna de 40°C (temperatura externa 40 a 45°C). Em seguida,
- 5 a mistura de reação é tratado com mais algum heptano (15 g) em uma temperatura interna de 40°C. A suspensão resultante é em seguida resfriada para uma temperatura interna de -10°C (temperatura externa -10 a -15°C) durante um período de 30 minutos e em seguida mais agitada durante mais uma hora. A mistura de reação é seguida filtrada em uma temperatura interna
- 10 na de -10°C (temperatura externa -10 a -15°C) e o sólido resultante pode ser lavado em uma mistura de isopropanol e heptano, na qual a proporção de isopropanol para heptano é de 1:1,5. O sólido pode ser lavado duas vezes (2 x 11,25 g). O sólido pode em seguida ser secado em um vácuo em uma temperatura de 60°C.
- 15 Rendimento: 17,8 g (89% da teoria)  
p. f.: 127,4 até 132,0°C.

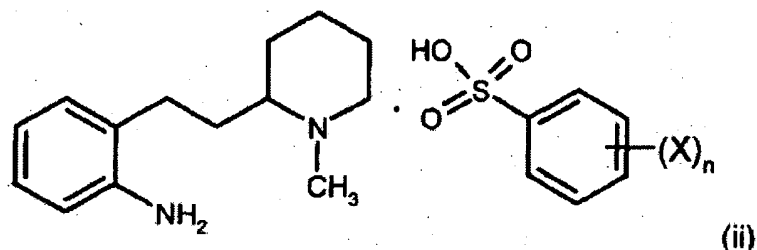
## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para proporcionar o isômero (S) (IV) de um composto (III) substancialmente separado a partir do isômero (R) do composto III:



em que o processo compreende:

- 5 (a) prover o composto (III) na forma de um sal da fórmula (ii):



na qual x é uma porção orgânica ou inorgânica,  
n é 0, 1, 2, 4 ou 5; e

(b) resolvendo os isômeros do composto (III) com um agente de resolução.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual a resolução dos isômeros compreende

(b1) converter o sal (ii) em sua base livre, a saber, o composto (III); e  
(b2) contactar a base livre com o agente de resolução.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, no qual a base livre não é isolada antes de ser posta em contato com o agente de resolução.

4. Processo de acordo com a reivindicação 2, no qual a base livre é isolada antes de ser posta em contato com o agente de resolução.

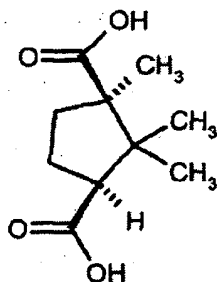
5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, no qual o agente de resolução é um ácido que, quando posto em contato com a base livre (III) forma um precipitado com um dos isômeros (R) ou (S) da base livre (III).

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, no qual o isômero

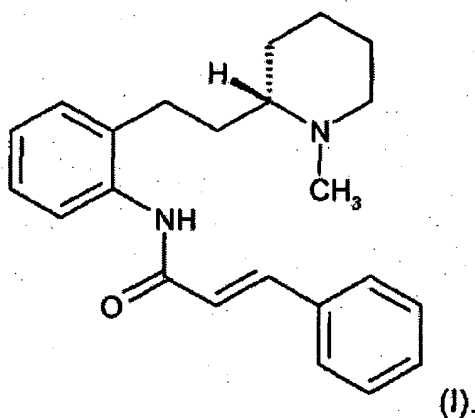
(S) da base livre (III) forma o precipitado com o agente de resolução.

7. Processo de acordo com a reivindicação 5 ou 6, no qual o agente de resolução é um ácido canfórico.

8. Processo de acordo com a reivindicação 5, no qual o agente de resolução é



9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, que compreende ainda a conversão do isômero resolvido (IV) e/ou um sal do mesmo em um composto da fórmula (I), ou um sal ou um pró-fármaco farmaceuticamente aceitáveis do mesmo:



10. Processo de acordo com a reivindicação 9, no qual um sal do isômero (IV) é convertido em sua base livre antes de ser convertido no composto (I).

11. Processo das reivindicações 9 ou 10, em que o referido processo compreende a reação do isômero (IV) com o cloreto de cinamoíla.

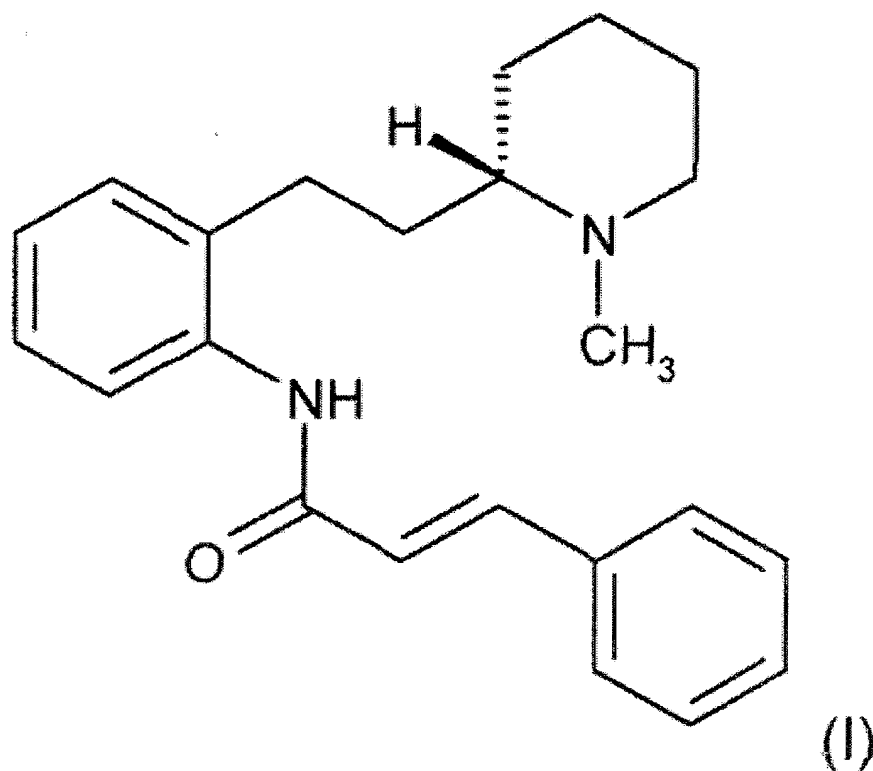
12. Processo de acordo com a reivindicação 11, no qual a reação é executada na presença de um carbonato.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, que compreende também a recristalização do produto.

14. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 9 até 13, em que o processo compreende adicionalmente a conversão do produto do mesmo em uma formulação farmacêutica.

PI 0618766-8



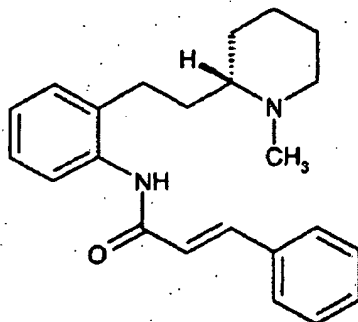
Pt 0618166-8

## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS E A FABRICAÇÃO DOS MESMOS**".

A presente invenção refere-se a um processo para a síntese de (S)-2-[2-1-(metila-2-piperidil) etil] cinamanilida ou sais ou pró-fármacos far-

5 maceuticamente aceitáveis do mesmo.



(I)