



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

(21) **PI0618076-0 A2**

(22) Data de Depósito: 26/10/2006
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 295/18 2006.01

(54) Título: **PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPIL-AMIDA**

(30) Prioridade Unionista: 31/10/2005 US 60/731,725

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

(72) Inventor(es): Chennagiri R. Pandit, David C. Palmer, Mayra B. Reyes, Neelakandha S. Mani, Sergio Cesco-Cancian, Tong Xiao

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006041590 de 26/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/053386 de 10/05/2007

(57) Resumo: PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPIL-AMIDA. A presente invenção refere-se a novos processos para a preparação de derivados de ciclopropilamida, úteis para o tratamento de distúrbios e condições mediados pelo receptor de histamina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPIL-AMIDA".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a processos para a preparação de derivados de ciclopropil-amina, úteis para o tratamento de distúrbios e condições mediados pelo receptor de histamina.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

10 Publicação do Pedido de Patente US 2004-0110746 A1, publicado em 21 de abril de 2005 (da mesma forma publicado como Publicação PCT WO 04/037801, 6 de maio de 2004) que está por este meio incorporada por referência, descreve novos derivados de piperazinil e diazepamil benzamida úteis para o tratamento de distúrbios mediados por receptor de histamina. Mais especificamente, os compostos são úteis para o tratamento de

15 distúrbios e condições mediados pelo receptor de H₃. Mais particularmente, os compostos são úteis para tratar ou prevenir distúrbios neurológicos incluindo distúrbios de sono/vigília e excitação/vigilância (por exemplo insônia e dessincronose), distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogênica, demência, prejuízo cognitivo moderado (pré-demência), mal de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, distúrbios alimentares, obesidade, doença de movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substância, transtornos bipolares, distúrbios maníacos e depressão, bem como outros distúrbios mediados por receptor de histamina H₃ tais como resposta

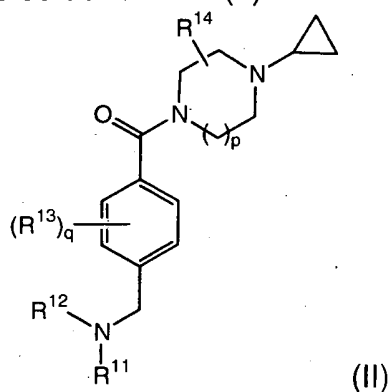
20 alérgica da via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica em um indivíduo em necessidade destes. Por exemplo, métodos para prevenir, inibir o progresso de, ou tratar resposta alérgica da via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica.

30 Publicação do Pedido de Patente US 2004-0110746 A1, publicado em 21 de abril de 2005 (da mesma forma publicado como Publicação PCT WO 04/037801, 6 de maio de 2004) descreve um processo para a preparação de piperazinil e diazepamil benzamidas. Permanece uma necessi-

dade quanto a processos para a preparação de derivados de piperazinil e diazepanil benzamidas que são adequados para aplicações em grande escala/comerciais.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção é também direcionada a um processo para a preparação de compostos de fórmula (II)



e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos, e sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e amidas destes;

em que

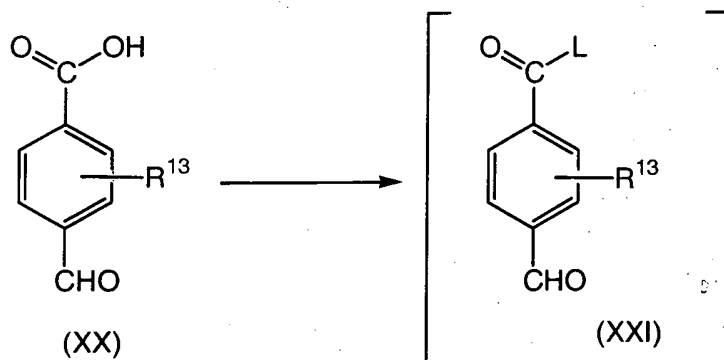
- 10 p é um número inteiro selecionado a partir de 1 ou 2;
 R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em -H e -C₁₋₆alquila;
- q é um número inteiro selecionado a partir de 0, 1 ou 2;
 cada R¹³ é selecionado independentemente a partir do grupo
- 15 que consiste em -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, e halo;
 R¹¹ é -H ou é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a;
- 20 cada substituinte de R^a é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, flúor, -OH, -OC₁₋₆alquila, e -NR^bR^c;
 R^b e R^c são cada qual independentemente -H ou -C₁₋₆alquila, ou R^b e R^c empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros, o referido anel opcionalmente substituído com halo, -C₁₋₄alquila, -OH, ou -OC₁₋₆alquila;
- 25

R^{12} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-8}$ cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a ;

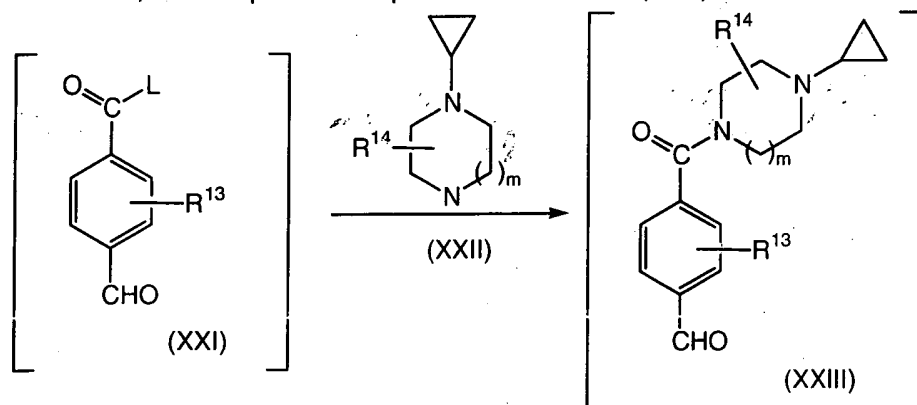
5 alternativamente, R^{11} e R^{12} empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros; em que o anel de heterocicloalquila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes R^d ;

10 cada substituinte de R^d é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-4}$ alquila, halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, $-C_{1-4}$ alquilOH, e $-NR^eR^f$; em que R^e e R^f são independentemente $-H$ ou $-C_{1-6}$ alquila;

compreendendo

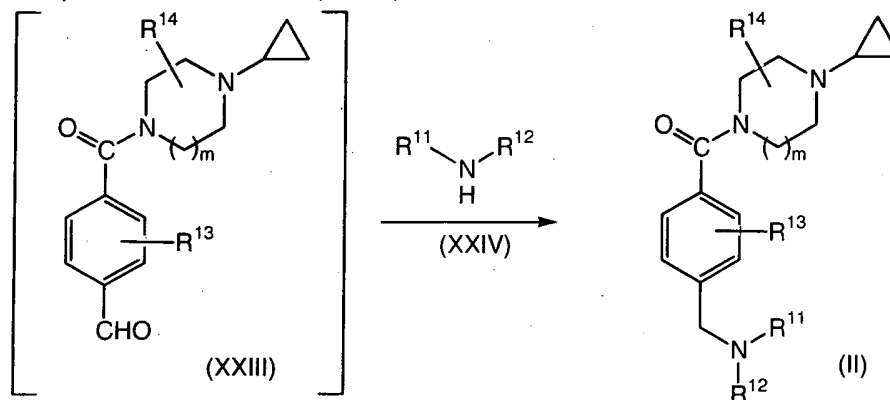


15 reagir um composto de fórmula (XX); em um primeiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXI), em que L é um grupo de saída; e em que o composto de fórmula (XXI) não é isolado;



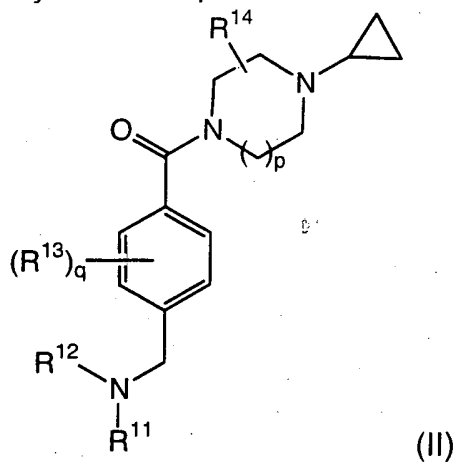
reagir o composto de fórmula (XXI) com um composto de fórmula (XXII); na presença de uma base orgânica ou inorgânica; por um segundo solvente

orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII); em que o composto de fórmula (XXIII) não é isolado;



e reagir o composto de fórmula (XXIII) com um composto de fórmula (XXIV); na presença de um agente redutor; em um terceiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

A presente invenção é também direcionada a um processo alternativo para a preparação de compostos de fórmula (II)



e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos, e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e amidas destes;

em que

p é um número inteiro selecionado a partir de 1 ou 2;

R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em -H e -C₁₋₆alquila;

q é um número inteiro selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

cada R¹³ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, e halo;

R¹¹ é -H ou é selecionado independentemente a partir do grupo

que consiste em $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-8}$ cicloalquila e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a ;

5 cada substituinte de R^a é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-6}$ alquila, flúor, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, e $-NR^bR^c$;

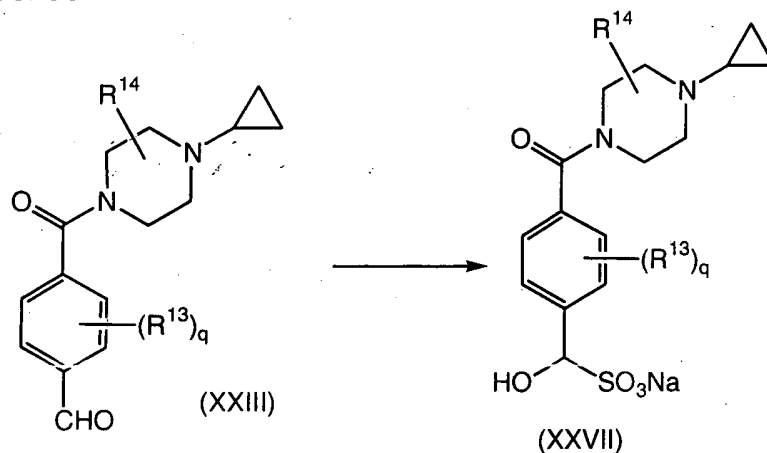
R^b e R^c são cada qual independentemente $-H$ ou $-C_{1-6}$ alquila, ou R^b e R^c empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros, o referido anel opcionalmente substituído com halo, $-C_{1-4}$ alquila, $-OH$, ou $-OC_{1-6}$ alquila;

10 R^{12} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-8}$ cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a ;

15 alternativamente, R^{11} e R^{12} empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros; em que o anel de heterocicloalquila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes R^d ;

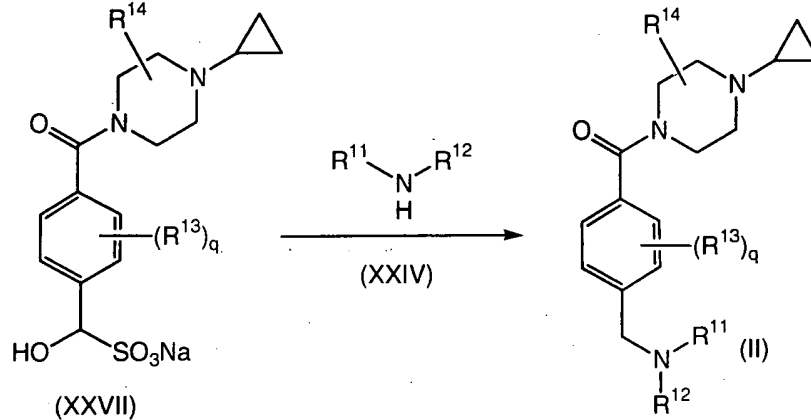
20 cada substituinte de R^d é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-4}$ alquila, halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, $-C_{1-4}$ alquilOH, e $-NR^eR^f$; em que R^e e R^f são independentemente $-H$ ou $-C_{1-6}$ alquila;

compreendendo



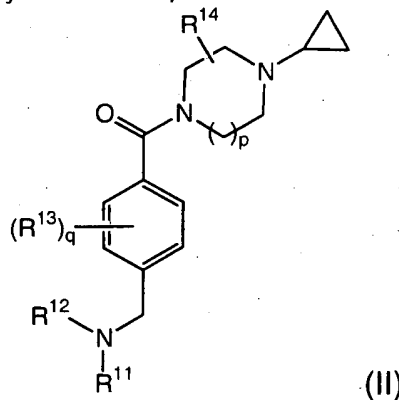
reagir um composto de fórmula (XXIII) com fonte de bissulfito; em um solvente orgânico polar; para produzir o bissulfito correspondente, o composto

de fórmula (XXVII);



- 5 e reagir o composto de fórmula (XXVII) com um composto de fórmula (XXIV); na presença de um agente redutor; na presença de uma base orgânica ou inorgânica; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

A presente invenção é também direcionada a um processo alternativo para a preparação de compostos de fórmula (II)



- 10 e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos, e sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e amidas destes;
em que

p é um número inteiro selecionado a partir de 1 ou 2;

R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em -H e -C₁₋₆alquila;

q é um número inteiro selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

- 15 cada R¹³ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, e halo;

R¹¹ é -H ou é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquila e anel de heterocicloalquila de

4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a ;

cada substituinte de R^a é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-6}$ alquila, flúor, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, e $-NR^bR^c$;

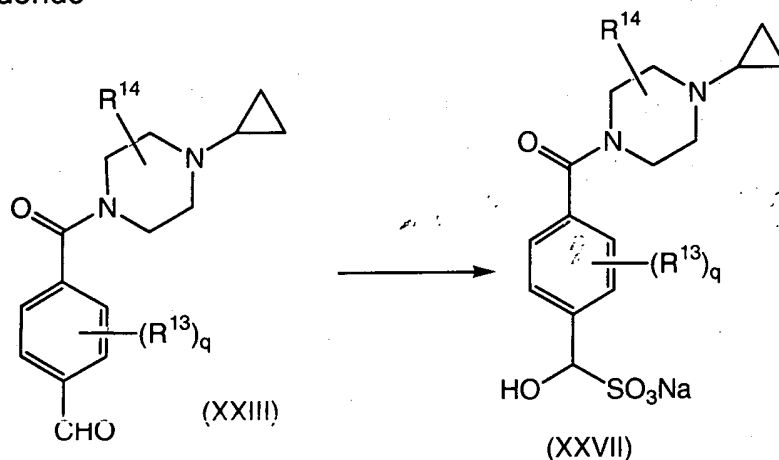
5 R^b e R^c são cada qual independentemente $-H$ ou $-C_{1-6}$ alquila, ou R^b e R^c empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros, o referido anel opcionalmente substituído com halo, $-C_{1-4}$ alquila, $-OH$, ou $-OC_{1-6}$ alquila;

10 R^{12} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-6}$ alquila, $-C_{3-8}$ cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois ou três substituintes R^a ;

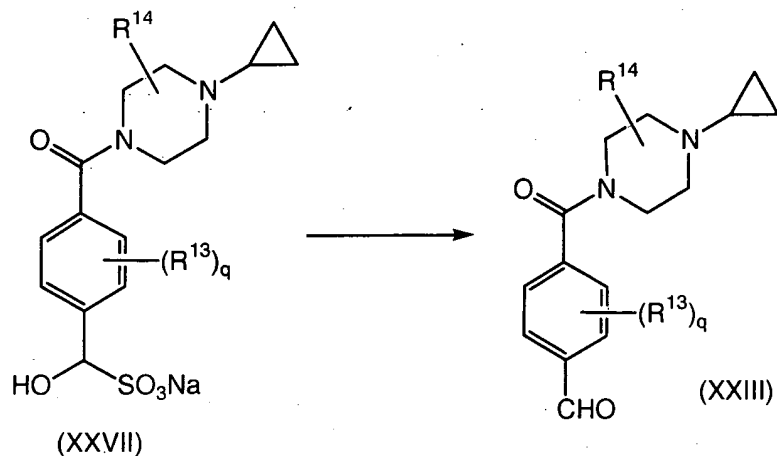
15 alternativamente, R^{11} e R^{12} empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros; em que o anel de heterocicloalquila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes R^d ;

20 cada substituinte de R^d é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-4}$ alquila, halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, $-C_{1-4}$ alquilOH, e $-NR^eR^f$; em que R^e e R^f são independentemente $-H$ ou $-C_{1-6}$ alquila;

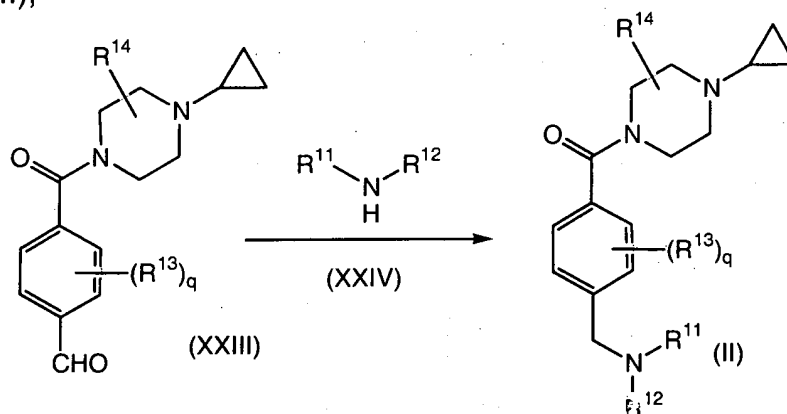
compreendendo



reagir um composto de fórmula (XXIII) com fonte de bissulfito; em um solvente orgânico polar; para produzir o bissulfito correspondente, o composto de fórmula (XXVII);

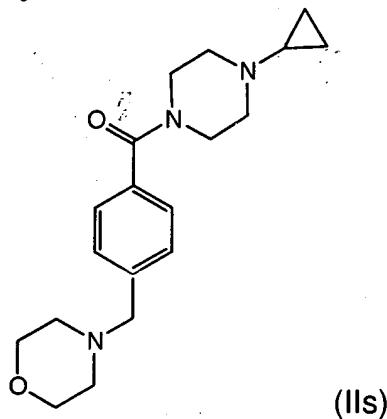


reagir o composto de fórmula (XXVII) com uma base orgânica ou inorgânica; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII);



e reagir o composto de fórmula (XXIII) com um composto de fórmula (XXIV);
5 na presença de um agente redutor; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de um composto de fórmula (IIa)



da mesma forma conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-

ilmetil-fenil)-metanona ou seu sal farmacêuticamente aceitável deste, preferivelmente o sal de dicloridrato.

A presente invenção é também direcionada a um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos aqui.

5 Ilustrativo da invenção é uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos aqui. Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica feita misturando-se um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos aqui e um
10 veículo farmacêuticamente aceitável. Ilustração da invenção é um processo para fazer uma composição farmacêutica compreendendo misturar um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável.

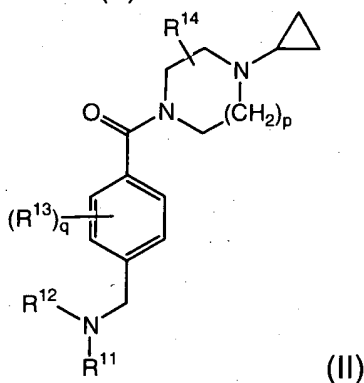
Exemplificação da invenção é métodos de tratar um distúrbio
15 mediado por histamina, preferivelmente, o receptor de histamina H_3 , (selecionado a partir do grupo que consiste em distúrbios neurológicos incluindo distúrbios de sono/vigília e excitação/vigilância (por exemplo, insônia e dessincronose), distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogênica, demência, prejuízo cognitivo moderado (pré-demência),
20 mal de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, distúrbios alimentares, obesidade, doença de movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substância, transtornos bipolares, distúrbios maníacos e depressão, bem como outros distúrbios mediados por receptor de histamina H_3 tais como resposta alérgica da
25 via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica) compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos aqui ou uma composição farmacêutica como descrito acima.

30 Outro exemplo da invenção é o uso de um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos aqui na preparação de um medicamento para tratar: (a) um distúrbio de sono/vigília, (b) um distúrbio de

excitação/vigilância, (c) insônia, (d) dessincronose, (e) distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD), (f) um distúrbio de aprendizagem, (g) um distúrbio de memória, (h) disfunção cognitiva, (i) enxaqueca, (j) inflamação neurogênica, (k) demência, (l) prejuízo cognitivo moderado (pré-demência), (m) mal de Alzheimer, (n) epilepsia, (o) narcolepsia, (p) um distúrbio alimentar, (q) obesidade, (r) doença de movimento, (s) vertigem, (t) esquizofrenia, (u) abuso de substância, (v) transtorno bipolar, (w) distúrbio maníaco, (x) depressão, (y) resposta alérgica da via aérea superior, (z) asma, (aa) coceira, (bb) congestão nasal ou (cc) rinite alérgica, em um indivíduo em necessidade deste.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II)



em que p, R¹⁴, q, R¹³, R¹¹ e R¹² são como aqui definidos, úteis para o tratamento de distúrbios e condições modulados por um receptor de histamina.

Quando aqui empregado, o termo "incluindo", "contendo" e "compreendendo" são empregados aqui em seu sentido não limitante, aberto.

O termo "alquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada tendo a partir de 1 a 12 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquila exemplares incluem metila (Me, que pode da mesma forma ser estruturalmente descrito por "/"), etila (Et), n-propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila (tBu), pentila, isopentila, terc-pentila, hexila, isoexila e similares.

O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquila de cadeia line-

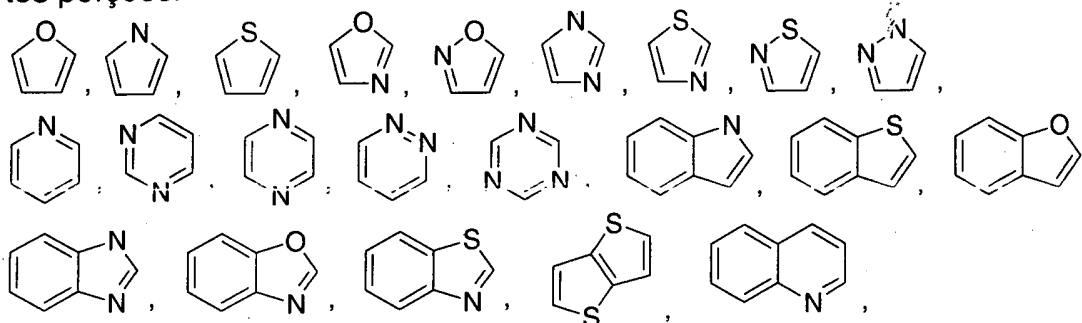
ar ou ramificada divalente tendo a partir de 1 a 12 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquilenos exemplares incluem metileno, etileno, propileno e similares.

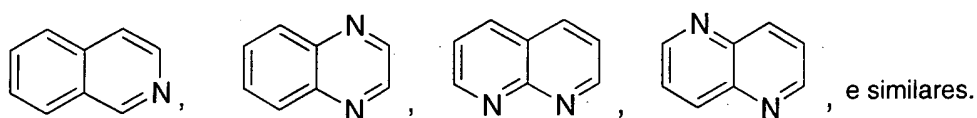
O termo "**alquenila**" refere-se a um grupo alquenila de cadeia linear ou ramificada tendo a partir de 2 a 12 átomos de carbono na cadeia. (A ligação dupla do grupo alquenila é formada por dois átomos de carbono hibridizados por sp^2). Grupos alquenila ilustrativos incluem prop-2-enila, but-2-enila, but-3-enila, 2-metilprop-2-enila, hex-2-enila, e similares.

O termo "**alquinila**" refere-se a um grupo alquinila de cadeia linear ou ramificada tendo a partir de 2 a 12 átomos de carbono na cadeia. (A ligação tripla do grupo alquinila é formada por dois átomos de carbono hibridizados por sp). Grupos alquinila ilustrativos incluem prop-2-inila, but-2-inila, but-3-inila, 2-metilbut-2-inila, hex-2-inila e similares.

O termo "**arila**" refere-se a um carbociclo aromático, monocíclico, ou fundido ou espiro policíclico, (estrutura de anel tendo átomos de anel que são todos carbono) tendo a partir de 3 a 12 átomos de anel por anel. (Átomos de carbono em grupos arila são hibridizados por sp^2). Exemplos ilustrativos de grupos arila incluem fenila, naftila, antracênila, fenantrenila, e similares.

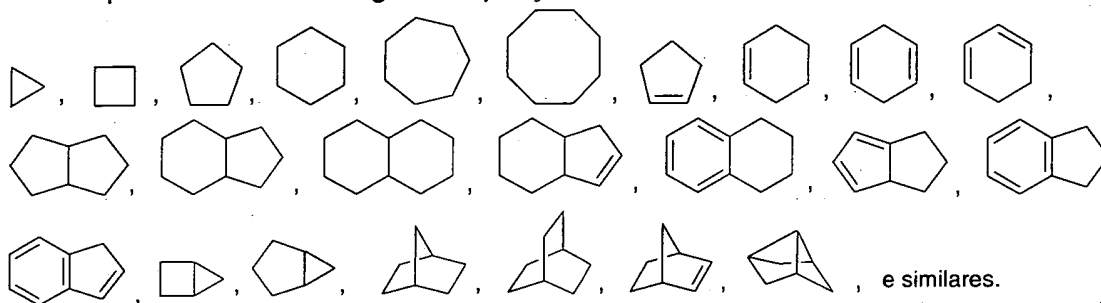
O termo "**heteroarila**" refere-se a um heterociclo aromático, monocíclico, ou bicíclico ou policíclico fundido (estrutura de anel tendo átomos de anel selecionados a partir de átomos de carbono bem como heteroátomos de enxofre, oxigênio e nitrogênio) tendo a partir de 3 a 12 átomos de anel por anel. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem as seguintes porções:



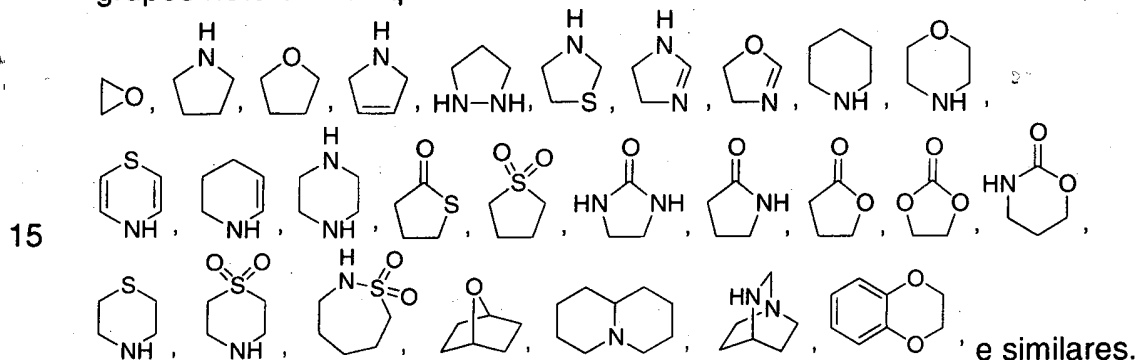


O termo "**cicloalquila**" refere-se um carbociclo, saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou fundido ou espiro policíclico, tendo a partir de 3 a 12 átomos de anel por anel. Exemplos ilustrativos de grupos

5 cicloalquila incluem as seguintes porções:



Uma "**heterocicloalquila**" refere-se a uma estrutura de anel, monocíclica, ou fundida ou espiro policíclica que é saturada ou parcialmente saturada e tem a partir de 3 a 12 átomos de anel por anel selecionados a partir de átomos de C e heteroátomos de N, O e S. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquila incluem:



O termo "**halogênio**" representa cloro, flúor, bromo ou iodo. O termo "**halo**" representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

O termo "**substituído**" indica que o grupo especificado ou porção suporta um ou mais substituintes. O termo "**não substituído**" indica que o grupo especificado não suporta nenhum substituinte. O termo "**opcionalmente substituído**" indica que o grupo especificado é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes. Onde o termo "**substituído**" é empregado para descrever um sistema estrutural, a substituição é indicada o-

25 correr em qualquer posição permitida por valência no sistema.

Abreviações empregadas na especificação, particularmente nos Esquemas e Exemplos, são como segue:

	CDI	=	N,N'-Carbonildiimidazol
	DCM	=	Diclorometano
5	DIPEA	=	Diisopropil etil amina
	DMF	=	Dimetilformamida
	DSC		Calorimetria de Varredura Diferencial
	DVS	=	Absorção de Vapor Dinâmico
	EDCI	=	Cloridrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
10	Et ₂ O	=	Éter dietílico
	EtOAc	=	Acetato de etila
	EtOH	=	Etanol
	HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	=	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
15	MeOH	=	Metanol
	MTBE	=	Éter t-butil metílico
	NaBH(OAc) ₃	=	Triacetoxiboroidreto de sódio
	RMN	=	Ressonância Magnética nuclear
	OBt	=	-O-(1-benzotriazolila)
20	RH	=	Umidade relativa
	TEA ou Et ₃ N	=	Trietilamina
	THF	=	Tetraidrofurano
	TLC	=	Cromatografia de Camada Fina
	XRD		Difração de Raios X

25 Com referência aos substituintes, o termo "**independentemente**" indica que quando mais que um de tais substituintes é possível, tais substituintes podem ser os mesmo ou diferentes um do outro.

O termo "**indivíduo**" quando aqui empregado, refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, preferivelmente um ser humano que
30 foi o objeto de tratamento, observação ou experiência.

O termo "**quantidade terapêuticamente eficaz**" quando aqui empregado, indica essa quantidade do composto ativo ou do agente farma-

cêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano que está sendo buscado por investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

5 Quando aqui empregado, o termo "**composição**" está destinado a abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

10 Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas aqui não são qualificadas com o termo "**cerca de**". Compreende-se que se o termo "**cerca de**" é empregado explicitamente ou não, toda quantidade dada aqui é indicada para referir-se ao determinado valor atual, e é da mesma forma indicado para referir-se à aproximação a tal determinado valor que seria deduzido razoavelmente com base na experi-
15 ência ordinária na técnica, incluindo aproximações devido às condições de medida e/ou experimentais para tal determinado valor.

Quando aqui empregado, a menos que de outra maneira notado, o termo "**grupo de saída**" indicará um grupo ou átomo carregado ou
20 descarregado que afasta-se durante uma reação de deslocamento ou substituição. Exemplos adequados incluem, porém não são limitados a, Br, Cl, imidazolila e similares.

Onde os compostos de acordo com esta invenção têm pelo menos um **centro quiral**, eles podem existir adequadamente como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem
25 existir adicionalmente como diastereômeros. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas destes estão abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Preferivelmente, onde o composto está presente como um enantiômero, o enantiômero está presente em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 90%, mais preferi-
30 velmente ainda, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cer-

ca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 98%, ainda mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 99%. Similarmente, onde o composto está presente como um diastereômero, o diastereômero está presente em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 90%, mais preferivelmente ainda, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 98%, ainda mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 99%.

Além disso, algumas dentre as formas cristalinas para os compostos da presente invenção podem existir como polimorfos e como tais estão destinados a ser incluídos na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos estão da mesma forma destinados a ser abrangidos dentro do escopo desta invenção.

Alguém versado na técnica reconhecerá que onde uma etapa de reação da presente invenção pode ser realizada em uma variedade de solventes ou sistemas de solvente, a referida etapa de reação pode da mesma forma ser realizada em uma mistura dos solventes adequados ou sistemas de solvente.

Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem à mistura de estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados por técnicas convencionais tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados em forma racêmica, ou enantiômeros individuais ou podem ser preparados por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiômeros de componente por técnicas-padrão, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tais como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalização fracionária e regeneração da ba-

se livre. Os compostos podem da mesma forma ser resolvidos por formação de amidas ou ésteres diastereoméricos, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos que empregando-se uma coluna de HPLC quiral.

5 Durante quaisquer dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em quaisquer das moléculas envolvidas. Isto pode ser alcançado por meios de grupos protetores convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective
10 Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente empregando-se métodos conhecidos a partir da técnica. Por exemplo, alguém versado na técnica reconhecerá que nos processos da presente invenção, po-
15 de ser necessário e/ou desejável proteger grupos de substituinte tal como (C₁₋₈alquilcarbonil)C₁₋₈alquila.

A presente invenção inclui dentro de seu escopo **pró-fármacos** dos compostos desta invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são facilmente conversíveis *in vivo* no com-
20 posto requerido. Desse modo, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo "**administrando**" abrangerá o tratamento dos vários distúrbios descrito com o composto especificamente descrito ou com um composto que pode não ser especificamente descrito, porém que converte ao composto especificado *in vivo* depois da administração ao paciente. Procedi-
25 mentos convencionais para a seleção e preparação de derivados de pró-fármaco adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para uso na medicina, os sais dos compostos desta invenção referem-se aos "**sais farmacologicamente aceitáveis**" não tóxicos. Outros
30 sais podem, entretanto, ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos incluem sais de adi-

ção de ácido que podem, por exemplo, ser formados misturando-se uma solução do composto com uma solução de um ácido farmacologicamente aceitável tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbônico ou ácido fosfórico. Além disso, onde os compostos da invenção transportam uma porção ácida, sais farmacologicamente aceitáveis adequados destes podem incluir sais de metal alcali, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, por exemplo, sais de amônio quaternários. Desse modo, sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem os seguintes:

acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gliconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amônio de N-metilglicamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

Bases e ácidos representativos que podem ser empregados na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis incluem os seguintes:

ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glicopéptico, ácido D-glicônico, ácido D-glicorônico, ácido L-glutâmico, ácido α -

oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malônico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico,

5. ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilênico; e

10 bases incluindo amônia, L-arginina, benetamina, benzetina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glicamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundária,

15 hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco.

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II), ou um enantiômero, diastereômero, hidrato, solvato destes, ou um sal farmacologicamente aceitável, amida ou éster deste, em que R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , p, e q têm quaisquer dos significados definidos acima e equivalentes destes, ou pelo menos

20 uma das tarefas seguintes e equivalentes destas. Tais tarefas podem ser empregadas onde apropriado com quaisquer das definições, reivindicações ou modalidades definidas aqui:

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que p é 1.

25

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, ciclopropila,

30 ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, azetidínica, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, e tiomorfolinila, cada qual opcionalmente substituída como descrito acima.

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que R^{11} e R^{12} empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam 2-metilpirrolidinila, 3-hidroxi-pirrolidinila, 3-dimetilaminopirrolidinila, 2,5-
5 dimetilpirrolidinila, 2-trifluorometilpirrolidinila, 2-hidroximetilpirrolidinila, piperidinila, 4-fluoropiperidinila, 3,3-difluoropiperidinila, 4,4-difluoropiperidinila, 3-trifluorometilpiperidinila, 4-trifluorometilpiperidinila, morfolinila, 3-hidroxi-piperidinila, 4-hidroxi-piperidinila, 2-hidroximetilpiperidinila, 3-hidroximetilpiperidinila, 4-hidroximetilpiperidinila, 4-hidroxietilpiperidinila, 3-
10 metilmorfolin-4-ila, 3-hidroximetilmorfolin-4-ila, 2-hidroximetilmorfolin-4-ila, 2,6-dimetilmorfolin-4-ila, tiomorfolinila, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ila, ou 2-metilmorfolin-4-ila.

Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que, R^{11} e
15 R^{12} empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam piperidinila, 4-fluoropiperidinila, 4,4-difluoropiperidinila, morfolinila, ou 3-metilmorfolin-4-ila. Em outra modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que R^{11} e R^{12} empregados juntos com o nitrogênio ao qual eles são ligados formam
20 morfolinila.

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que cada R^{13} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em metila, metóxi, e flúor.

25 Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que q é 0.

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que R^{14} é -H ou metila.

30 Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) que satisfazem qualquer uma das combinações das definições determinadas aqui e equiva-

lentes destas.

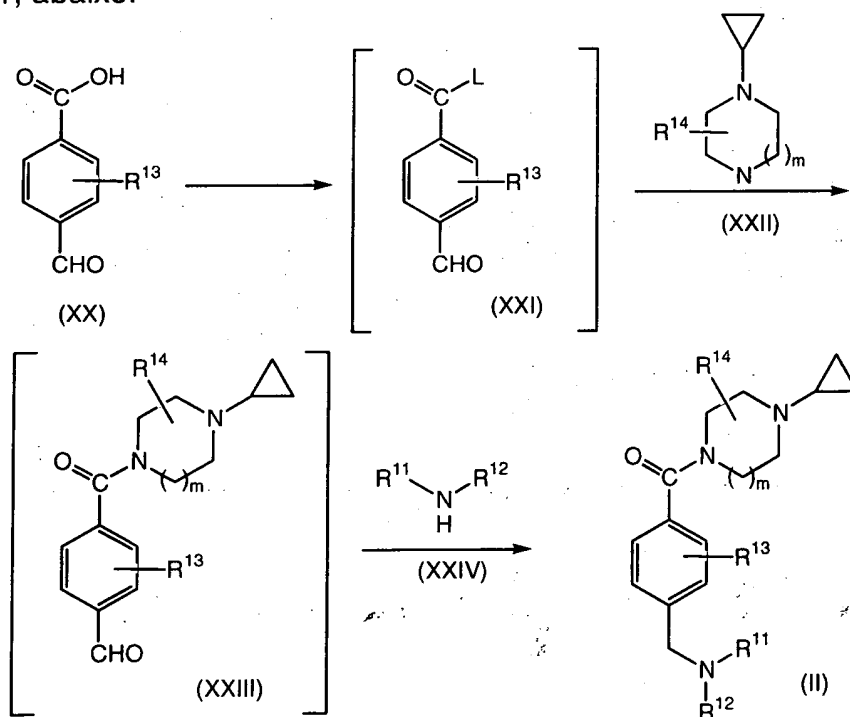
Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada aos processos para a preparação de compostos de fórmula (II) selecionados a partir do grupo que consiste em (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-
5 ilmetil-fenil)-metanona e dicloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

Os compostos da presente invenção são moduladores do receptor de histamina H₃, e como tal, os compostos são úteis no tratamento de estados de doença em que o receptor de histamina H₃ está envolvido. Particularmente, os compostos podem ser empregados em métodos para tratar
10 ou prevenir distúrbios neurológicos ou neuropsiquiátricos incluindo distúrbios de sono/vigília e excitação/vigilância (por exemplo, insônia e dessincronese), distúrbios de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogênica, demência, prejuízo cognitivo moderado (pré-demência), mal de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia com ou sem cataplexia associada, cataplexia,
15 distúrbios de homeostasia de sono/vigília, sonolência idiopática, sonolência do dia excessiva (EDS), distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios do sono /fadiga, fadiga, sonolência associada com apnéia do sono, prejuízo do sono devido às reposições hormonais perimenopausais, fadiga relacionada ao Parkinson, fadiga relacionada à EM, fadiga relacionada à depressão, fadiga induzida por quimioterapia, distúrbios alimentares, obesidade, doença do movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substância, transtornos bipolares, distúrbios maníacos e depressão, bem como outros distúrbios em
20 que o receptor de histamina H₃ está envolvido, tais como resposta alérgica da via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica em um indivíduo em necessidade destes. Por exemplo, a invenção representa métodos para prevenir, inibir a progressão de, ou tratar resposta alérgica da via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica. Sonolência de dia excessiva (EDS) pode ocorrer com ou sem apnéia do sono associada, trabalho por turnos, fibromialgia, EM e similares.
25
30

A presente invenção é direcionada a um processo para a prepa-

ração de compostos de fórmula (II). O processo da presente invenção é vantajoso para propósitos comerciais e/ou em grande escala porque não requer isolamento e/ou purificação de intermediários oleosos; e não requer cromatografia de coluna que não é prático e de custo altamente proibitivo em uma escala comercial e/ou em grande escala. Adicionalmente, o processo da presente invenção pode ser concluído em um único sistema de solvente, considerando que um processo similar, descrito na Publicação do Pedido de Patente US 2004-0010746 A1, publicado em 21 de abril de 2005 (da mesma forma publicado como Publicação PCT WO 2004/037801, 6 de maio de 2004) requer solventes múltiplos (incluindo solventes de elaboração extrativa e reação) se aplicados aos compostos de fórmula (II).

A presente invenção é direcionada a um processo para a preparação de compostos de fórmula (II), como descrito em mais detalhes no Esquema 1, abaixo.



15 Esquema 1

Conseqüentemente, um composto apropriadamente substituído de fórmula (XX), um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, são ativados de acordo com métodos conhecidos, em um primeiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de

fórmula (XXI), em que L é um grupo de saída adequado tais como cloro, bromo, -OC(O)O-C₁₋₄alquila, OBt (em que o agente ativador é HOBt), -imidazolida (em que o agente ativador é CDI) e similares; preferivelmente cloro.

5 Por exemplo, onde L é cloro, o composto de fórmula (XX) é reagido com um agente de cloração adequado tais como cloreto de oxalila, cloreto de tionila, oxicloreto de fósforo e similares, preferivelmente cerca de 1,05 equivalente de cloreto de oxalila na presença de uma quantidade catalítica de DMF; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila, e similares, preferivelmente THF. Alternativamente, o composto de fórmula (XX) é reagido com o reagente de Vilsmeier (cloreto de clorometileno-dimetil-amônio) em um solvente orgânico tal como DCM; em uma temperatura na faixa de a partir de cerca de 0°C a cerca da temperatura ambiente.

15 O composto de fórmula (XXI) não é isolado.

 O composto de fórmula (XXI) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXII), um composto conhecido ou compostos preparados por métodos conhecidos, em que o composto de fórmula (XXII) está preferivelmente presente em uma quantidade igual a cerca de 20 um equivalente, mais preferivelmente cerca de 0,95 equivalente; na presença de uma base orgânica ou inorgânica (sólida ou aquosa) tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sódio, carbonato de potássio e similares, preferivelmente 50% de NaOH aquoso; em que a base é orgânica, preferivelmente na ausência de água; por um segundo solvente orgânico 25 tais como THF, tolueno, acetonitrila, e similares, preferivelmente THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII).

 O composto de fórmula (XXIII) não é isolado.

 O composto de fórmula (XXIII) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIV), um composto conhecido ou 30 compostos preparados por métodos conhecidos, em que o composto de fórmula (XXIV) está preferivelmente presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa

de a partir de cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes, mais preferivelmente ainda em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,5 a cerca de 2,5 equivalentes, preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,5 a cerca de 2 equivalentes; na presença de um agente redutor tais como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoboroidreto de sódio e similares, preferivelmente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; em que o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; em um terceiro solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrila, e similares, preferivelmente, THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

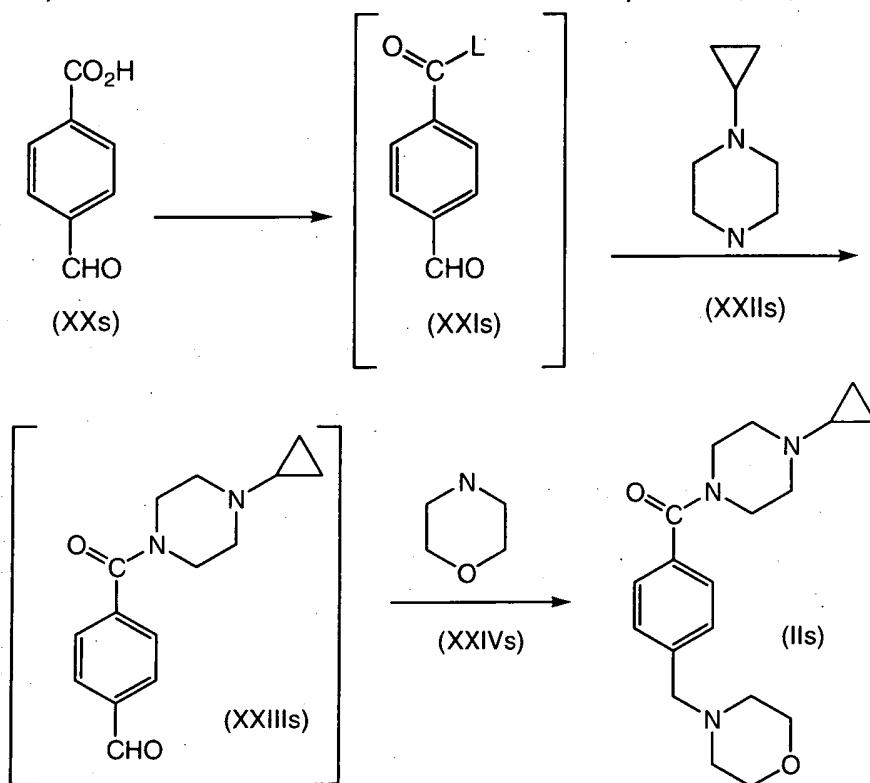
O composto de fórmula (II) é também, opcionalmente isolado e/ou purificado de acordo com métodos conhecidos. Alternativamente, o composto de fórmula (II) não é isolado e/ou purificado, mais exatamente, o composto de fórmula (II) é reagido de acordo com métodos conhecidos, para produzir um sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (II).

Preferivelmente, o primeiro solvente orgânico, o segundo solvente orgânico e o terceiro solvente orgânico são os mesmos. Preferivelmente, a conversão do composto de fórmula (XX) ao composto correspondente de fórmula (II) é concluída em um único sistema de solvente.

Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (II) é também reagido com um ácido farmacologicamente aceitável adequadamente selecionado para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (II). Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (II) não é isolado e é reagido com um ácido farmacologicamente aceitável adequadamente selecionado para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (II).

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um processo para a preparação do composto de fórmula (IIs), da mesma forma conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-

metanona, como descrito em mais detalhes no Esquema 2, abaixo.



Esquema 2

Conseqüentemente, um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXs), da mesma forma conhecido como 4-formil-benzaldeído, um composto conhecido, é ativado de acordo com métodos conhecidos, em um primeiro solvente orgânico, para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIs), em que L é um grupo de saída adequado tais como cloro, bromo, -OC(O)O-C₁₋₄alquila, OBt (em que o agente ativador é HOBt), -imidazolida (em que o agente ativador é CDI), e similares; preferivelmente cloro.

Por exemplo, onde L é cloro, o composto de fórmula (XXs) é reagido com um agente de cloração adequado tais como cloreto de oxalila, cloreto de tionila, oxiclreto de fósforo, e similares, preferivelmente cerca de 1,05 equivalente de cloreto de oxalila na presença de uma quantidade catalítica de DMF; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila e similares, preferivelmente THF. Alternativamente, o composto de fórmula (XXs) é reagido com o reagente de Vilsmeier (cloreto de clorometileno-dimetil-amônio) em um solvente orgânico tal

como DCM; em uma temperatura na faixa de a partir de cerca de 0°C a cerca de temperatura ambiente.

O composto de fórmula (XXIs) não é isolado.

O composto de fórmula (XXIs) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIIs), da mesma forma conhecido como N-ciclopropil-piperazina, um composto conhecido, em que o composto de fórmula (XXIIs) está preferivelmente presente em uma quantidade igual a cerca de um equivalente, mais preferivelmente cerca de 0,95 equivalente; na presença de uma base orgânica ou inorgânica (sólida ou aquosa) tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sódio, carbonato de potássio e similares, preferivelmente 50% de NaOH aquoso; em que a base é orgânica, preferivelmente na ausência de água; por um segundo solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrila, e similares, preferivelmente THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIIIs), da mesma forma conhecido como 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído.

O composto de fórmula (XXIIIs) não é isolado.

O composto de fórmula (XXIIIs) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIVs), da mesma forma conhecido como morfolina, um composto conhecido, em que o composto de fórmula (XXIVs) está preferivelmente presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes, mais preferivelmente ainda em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,5 a cerca de 2,5 equivalentes, preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,5 a cerca de 2 equivalentes; na presença de um agente redutor tais como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoboroidreto de sódio e similares, preferivelmente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; em que o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; em um terceiro solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrila e similares, preferivelmente, THF; para pro-

duzir o composto correspondente de fórmula (IIs), da mesma forma conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

O composto de fórmula (IIs) é também, opcionalmente isolado e/ou purificado de acordo com métodos conhecidos. Alternativamente, o
5 composto de fórmula (IIs) não é isolado e/ou purificado, mais exatamente, o composto de fórmula (IIs) é reagido de acordo com métodos conhecidos, para produzir um sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (IIs).

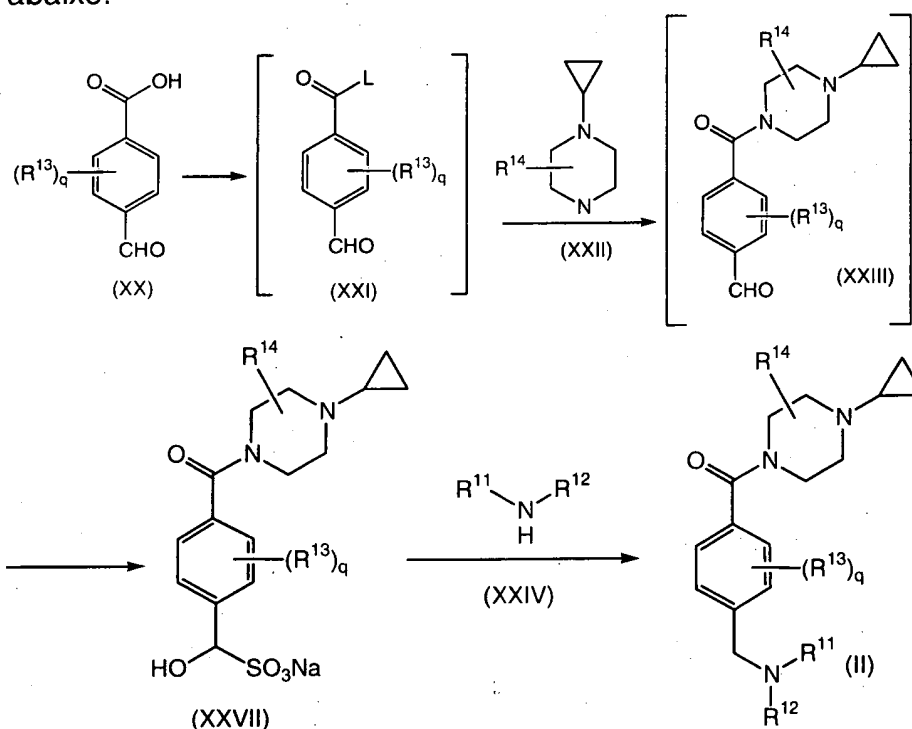
Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula
10 (IIs) é também reagido com um ácido farmacologicamente aceitável adequadamente selecionado para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (IIs). Em uma modalidade da presente invenção, o composto de fórmula (IIs) não é isolado e é reagido com um ácido farmacologicamente aceitável adequadamente selecionado para
15 produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (IIs).

A presente invenção é também direcionada a um processo para a preparação de compostos de fórmula (II) compreendendo preparação de um intermediário de bissulfito (um composto de fórmula (XXVII)) nos Es-
20 quemas que seguem aqui) que pode ser isolado como um sólido, desse modo fornecendo um meio vantajoso de purificação e/ou estabilidade melhorada e vida de prateleira relativa ao intermediário de aldeído (um composto de fórmula (XXIII) nos Esquemas que seguem aqui).

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um
25 processo para a purificação do intermediário de aldeído, um composto de fórmula (XXIII), compreendendo a preparação de seu derivado de bissulfito correspondente, isolamento do referido derivado de bissulfito como um sólido, e opcionalmente purificação de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, recristalização a partir de um solvente adequado tais como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrila e similares, preferivelmente etanol. O
30 derivado de bissulfito pode, em seguida, ser reagido como descrito aqui para produzir o composto desejado de fórmula (II) ou alternativamente, pode

ser reagido para reformar o composto de fórmula (XXIII) que é, em seguida, reagido de acordo com os processos como descrito aqui, para produzir o composto desejado de fórmula (II).

Compostos de fórmula (II) podem alternativamente ser preparados de acordo com o processo como descrito em mais detalhes no Esquema 3, abaixo.



Esquema 3

Conseqüentemente, um composto apropriadamente substituído de fórmula (XX), um composto conhecido ou compostos preparados por métodos conhecidos, são ativados de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto correspondente de fórmula (XXI), em que L é um grupo de saída adequado tais como cloro, bromo, $-OC(O)O-C_{1-4}$ alquila, OBt (em que o agente ativador é HOBt), -imidazolidina (em que o agente ativador é CDI) e similares; preferivelmente cloro.

Por exemplo, onde L é cloro, o composto de fórmula (XX) é reagido com um agente de cloração adequado tais como cloreto de oxalila, cloreto de tionila, oxiclreto de fósforo e similares, preferivelmente cerca de 1,05 equivalente de cloreto de tionila na presença de uma quantidade catalítica de DMF; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, diclorometano

no, dicloroetano, acetonitrila e similares, preferivelmente THF. Alternativamente, o composto de fórmula (XX) é reagido com o reagente de Vilsmeier (cloreto de clorometileno-dimetil-amônio) em um solvente orgânico tal como DCM; em uma temperatura na faixa de a partir de cerca de 0°C a cerca da
5 temperatura ambiente.

Preferivelmente, o composto de fórmula (XXI) não é isolado.

O composto de fórmula (XXI) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXII), um composto conhecido ou compostos preparados por métodos conhecidos, em que o composto de fórmula
10 (XXII) está preferivelmente presente em uma quantidade igual a cerca de um equivalente, mais preferivelmente cerca de 0,95 equivalente; na presença de uma base orgânica ou inorgânica (sólida ou aquosa) tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sódio, carbonato de potássio e similares, preferivelmente TEA; em que a base é orgânica, preferivelmente
15 na ausência de água; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrila e similares, preferivelmente THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII).

Preferivelmente, o composto de fórmula (XXIII) não é isolado.

O composto de fórmula (XXIII) é reagido com uma fonte adequada de bissulfito tal como NaHSO₃, KHSO₃ e similares, preferivelmente
20 NaHSO₃ aquoso; em que a fonte de bissulfito está preferivelmente presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de um equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente ainda em uma quantidade igual a
25 cerca de 1,2 equivalente; em um solvente orgânico polar tais como metanol, etanol, THF, DMF, acetonitrila e similares, preferivelmente etanol; para produzir o bissulfito correspondente, o composto de fórmula (XXVII).

Preferivelmente, o composto de fórmula (XXVII) é isolado por métodos conhecidos, por exemplo, por filtração e lavagem com um solvente orgânico adequado tais como etanol, hexano e similares; e em seguida também, opcionalmente purificado, por métodos conhecidos, por exemplo, por
30 recristalização a partir de um solvente adequado tal como metanol, etanol,

isopropanol, acetonitrila e similares, preferivelmente etanol.

O composto de fórmula (XXVII) é reagido em um processo de 1 etapa ou 2 etapas, em que o bissulfito é reagido para liberar o aldeído correspondente, o composto de fórmula (XXIII) e o composto de aldeído de fórmula (XXIII) é reagido com o composto de fórmula (XXIV) para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

Mais especificamente, o composto de fórmula (XXVII) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIV), um composto conhecido ou compostos preparados por métodos conhecidos, em que o composto de fórmula (XXIV) está preferivelmente presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes; mais preferivelmente ainda, cerca de 2 equivalentes; na presença de um agente redutor tais como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoboroidreto de sódio e similares, preferivelmente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; em que o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; na presença de uma base orgânica ou inorgânica tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH , KOH e similares, preferivelmente 10% de NaOH aquoso; em um solvente orgânico tais como dicloroetano, THF, tolueno, acetonitrila, e similares, preferivelmente, dicloroetano; opcionalmente na presença de uma fonte de ácido tal como a argila ácida Montmorilonita K-10 (disponível a partir de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8) e similares; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

Alguém versado na técnica reconhecerá que onde a quantidade do composto de fórmula (XXIV) é maior do que ou igual a cerca de 2 equivalentes, em seguida, um equivalente do composto de fórmula (XXIV) age como a base orgânica ou inorgânica para liberar o aldeído, o composto de fórmula (XXIII) e, portanto, base orgânica ou inorgânica adicional não é necessária.

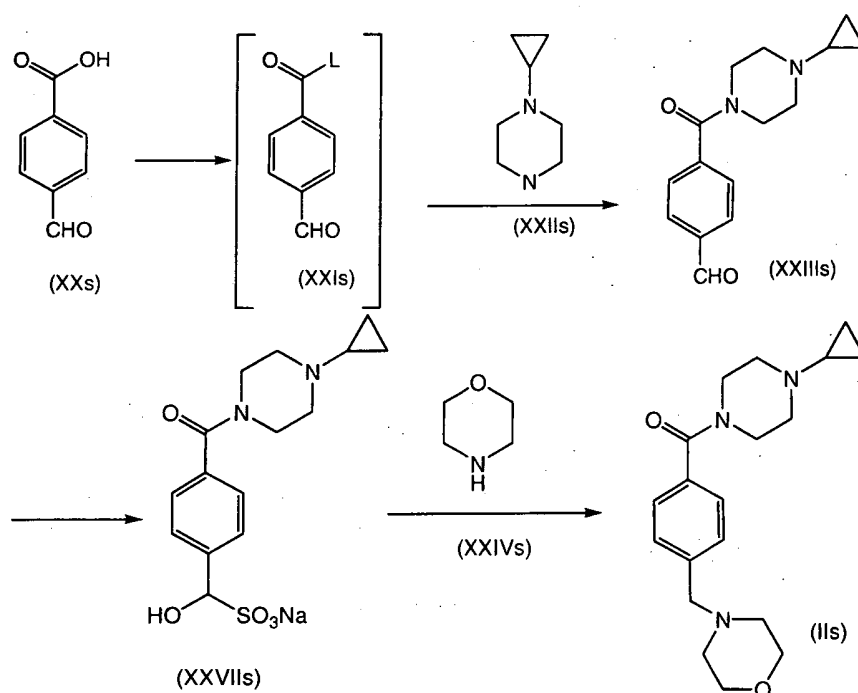
Alternativamente, o composto de fórmula (XXVII) é reagido com

uma base orgânica ou inorgânica tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH e similares, preferivelmente 10% de NaOH aquoso; em que a base está preferivelmente presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 1 equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes; de acordo com métodos conhecidos para remover o bissulfito e liberar o composto correspondente de fórmula (XXIII).

O composto de fórmula (XXIII) é, em seguida, reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIV), em que o composto de fórmula (XXIV) está preferivelmente presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 1 equivalente, preferivelmente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 equivalente a cerca de 2 equivalentes; na presença de um agente redutor tais como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoboroi-dreto de sódio e similares, preferivelmente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; em que o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; opcionalmente na presença de uma fonte de ácido tal como a argila ácida Montmorilonita K-10 (disponível a partir de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8) e similares; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrila e similares, preferivelmente, THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

Preferivelmente, o composto de fórmula (II) é isolado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por evaporação de solvente. O composto de fórmula (II) pode ser também, opcionalmente, reagido de acordo com métodos conhecidos, para produzir seu sal farmacologicamente aceitável correspondente.

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um processo para a preparação do composto de fórmula (IIs), da mesma forma conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, como descrito em mais detalhes no Esquema 4 abaixo.



Esquema 4

Conseqüentemente, um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXs), da mesma forma conhecido como 4-formil-benzaldeído, um composto conhecido, é ativado de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIs), em que L é um grupo de saída adequado tais como cloro, bromo, -OC(O)O-C₁₋₄alquila, OBt (em que o agente ativador é HOBt), -imidazolidina (em que o agente ativador é CDI) e similares; preferivelmente cloro.

Por exemplo, onde L é cloro, o composto de fórmula (XXs) é reagido com um agente de cloração adequado tais como cloreto de oxalila, cloreto de tionila, oxiclreto de fósforo e similares, preferivelmente cerca de 1,05 equivalente de cloreto de tionila na presença de uma quantidade catalítica de DMF; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrila e similares, preferivelmente THF. Alternativamente, o composto de fórmula (XXs) é reagido com o reagente de Vilsmeier (cloreto de clorometileno-dimetil-amônio) em um solvente orgânico tal como DCM; em uma temperatura na faixa de a partir de cerca de 0°C a cerca da temperatura ambiente.

Preferivelmente, o composto de fórmula (XXIs) não é isolado.

20

O composto de fórmula (XXIs) é reagido com um composto a-

propriamente substituído de fórmula (XXIIs), da mesma forma conhecido como N-ciclopropil-piperazina, um composto conhecido, em que o composto de fórmula (XXIIs) está preferivelmente presente em uma quantidade igual a cerca de um equivalente, mais preferivelmente cerca de 0,95 equivalente; na presença de uma base orgânica ou inorgânica (sólida ou aquosa) tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sódio, carbonato de potássio e similares, preferivelmente TEA; em que a base é orgânica, preferivelmente na ausência de água; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrila e similares, preferivelmente THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIIIs).

Preferivelmente, o composto de fórmula (XXIIIs) não é isolado.

O composto de fórmula (XXIIIs) é reagido com uma fonte adequada de bissulfito tais como NaHSO₃, KHSO₃ e similares, preferivelmente NaHSO₃ aquoso; em que a fonte de bissulfito está preferivelmente presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de um equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente ainda em uma quantidade igual a cerca de 1,2 equivalente; em um solvente orgânico polar tais como metanol, etanol, THF, DMF, acetonitrila e similares, preferivelmente etanol; para produzir o bissulfito correspondente, o composto de fórmula (XXVIIIs).

Preferivelmente, o composto de fórmula (XXVIIIs) é isolado por métodos conhecidos, por exemplo, por filtração e lavagem com um solvente orgânico adequado tais como etanol, hexano, e similares; e em seguida também, opcionalmente purificado, por métodos conhecidos, por exemplo, por recristalização a partir de um solvente adequado tais como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrila e similares, preferivelmente etanol.

O composto de fórmula (XXVIIIs) é reagido em um processo de 1 etapa ou 2 etapas, em que o bissulfito é reagido para liberar o aldeído correspondente, o composto de fórmula (XXIIIs) e o composto de aldeído de fórmula (XXIIIs) é reagido com o composto de fórmula (XXIVs) para produzir o composto correspondente de fórmula (IIs).

Mais especificamente, o composto de fórmula (XXVIIIs) é reagido

com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIVs), da mesma forma conhecido como morfolina, um composto conhecido, em que o composto de fórmula (XXIVs) está preferivelmente presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente, mais preferivelmente em
5 uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes; mais preferivelmente ainda, cerca de 2 equivalentes; na presença de um agente redutor tais como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborodreto de sódio e similares, preferivelmente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; em que o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1
10 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; na presença de uma base orgânica ou inorgânica tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH e similares, preferivelmente 10% de NaOH aquoso; em um solvente orgânico tais como dicloroetano, THF, tolueno, acetonitrila e similares, preferivelmente, dicloroetano; opcionalmente na presença de uma fonte de ácido
15 tal como a argila ácida Montmorilonita K-10 (disponível a partir de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8), e similares; para produzir o composto correspondente de fórmula (IIs).

Alguém versado na técnica reconhecerá que onde a quantidade
20 do composto de fórmula (XXIVs) é maior do que ou igual a cerca de 2 equivalentes, em seguida, um equivalente do composto de fórmula (XXIVs) age como a base orgânica ou inorgânica para liberar o aldeído, o composto de fórmula (XXIIIs) e, portanto, base orgânica ou inorgânica adicional não é necessária.

25 Alternativamente, o composto de fórmula (XXVIIIs) é reagido com uma base orgânica ou inorgânica tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH e similares, preferivelmente 10% de NaOH aquoso; em que a base está preferivelmente presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 1 equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa
30 de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes; de acordo com métodos conhecidos para remover o bissulfito e liberar o composto correspondente de fórmula (XXIIIs).

O composto de fórmula (XXIII_s) é, em seguida, reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIV_s), da mesma forma conhecido como morfolina, um composto conhecido, em que o composto de fórmula (XXIV_s) está preferivelmente presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 1 equivalente, preferivelmente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 equivalente a cerca de 2 equivalentes; na presença de um agente redutor tais como NaBH(OAc)₃, NaBH₄, cianoboroidreto de sódio e similares, preferivelmente, NaBH(OAc)₃; em que o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; opcionalmente na presença de uma fonte de ácido tal como a argila ácida Montmorilonita K-10 (disponível a partir de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8) e similares; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrila e similares, preferivelmente, THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (II_s).

Preferivelmente, o composto de fórmula (II_s) é isolado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por evaporação de solvente. O composto de fórmula (II_s) pode ser também, opcionalmente, reagido de acordo com métodos conhecidos, para produzir seu sal farmacêuticamente aceitável correspondente, preferivelmente seu sal de dicloridrato correspondente.

Os compostos ou composições da invenção podem ser formulados e administrados a um indivíduo por qualquer rotina convencional de administração, incluindo, porém não limitada a, administração intravenosa, oral, subcutânea, intramuscular, intradérmica e parenteral. A quantidade do composto que é eficaz para tratar cada condição pode variar, e pode ser determinada por alguém versado na técnica.

A presente invenção da mesma forma fornece composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos desta invenção em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável e opcionalmente agentes farmacêuticos adicionais tais como antagonistas de H₁ ou SSRIs

(Inibidores de Recaptação de Serotonina Seletivos). Preferivelmente, estas composições são em formas de dosagem unitária tais como pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas (cada qual incluindo formulações de liberação imediata, liberação cronometrada e liberação prolongada), pós, grânulos, suspensões ou soluções parenterais estéreis (incluindo xaropes e emulsões), aerossol medido ou *sprays* líquidos, gotas, ampolas, dispositivos auto-injetores ou supositórios; para administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de comprimido convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste. Ao referir-se a estas composições de pré-formulação como homogêneas, é indicado que o ingrediente ativo seja uniformemente espalhado ao longo da composição de forma que a composição possa ser subdividida facilmente em formas de dosagem igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é, em seguida, subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo a partir de 5 a cerca de 1000 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Exemplos incluem 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, e assim por diante. Os comprimidos ou pílulas das composições descritas podem ser revestidos ou de outra maneira compostos para fornecer uma forma de dosagem que proporciona a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender uma do-

sagem interna e um componente de dosagem externa, o último sendo na forma de um envelope sobre o anterior. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir a desintegração no estômago e permite o componente interno passar intacto no duodeno ou ser retardado na liberação. Uma variedade de material pode ser empregada por tais revestimentos ou camadas entéricas, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos com tais materiais como verniz, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais os compostos e composições da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões em óleo ou aquosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de caroço de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas, incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose sódica, metilcellulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

Vantajosamente, compostos da presente invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diariamente. Além disso, compostos para a presente invenção podem ser administrados em forma intranasal para uso tópico de veículos intranasais adequados, ou por emplastos de pele transdérmicos bem-conhecidos por aqueles de experiência ordinária nessa técnica. A ser administrada na forma de um sistema de liberação transdérmica, a administração de dosagem será, claro, contínuo em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um veículo inerte farmacêuticamente aceitável não tóxico, oral tais como etanol, glicerol, água e similares. Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes coran-

tes podem da mesma forma ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais tal como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares.

O composto da presente invenção pode da mesma forma ser administrado na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Compostos da presente invenção podem da mesma forma ser liberados pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas compostas são acopladas. Os compostos da presente invenção podem ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármaco alvejáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxiopropilmetacrilamida-fenol, poliidroxiethylaspartamida-fenol, ou polietilenooxidopolilisina substituída com resíduo de palmitoila. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis no alcance da liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido poliidroxi butírico, polioésteres, poliacetais, poliidropiranos, policianoacrilatos e copolímeros em bloco anfipáticos ou reticulados de hidrogéis.

Compostos desta invenção podem ser administrados em quaisquer das composições anteriores e de acordo com regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o tratamento for requerido.

A dosagem diária dos produtos pode ser variada em uma ampla faixa a partir de 1 a 1.000 mg por ser humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são fornecidas preferivelmente na forma de comprimidos que contêm 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao indi-

víduo a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é ordinariamente fornecida em um nível de dosagem da partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 20 mg/kg do peso corporal por dia. Preferivelmente, a faixa é a partir de cerca de 0,02 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal por dia, e especialmente a partir de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

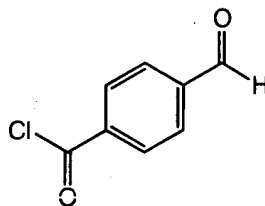
Dosagens ideais a ser administradas podem ser determinadas facilmente por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular empregado, o modo de administração, a resistência da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados com o paciente particular a ser tratado, incluindo idade de paciente, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar as dosagens.

Os Exemplos seguintes são mencionados para ajudar na compreensão da invenção, e não são destinados e não devem ser interpretados para limitar de qualquer maneira a invenção mencionada nas reivindicações que seguem em seguida.

Nos Exemplos que seguem, alguns produtos de síntese são listados como tendo sido isolados como um resíduo. Será entendido por alguém versado na técnica que o termo "resíduo" não limita o estado físico no qual o produto foi isolado e pode incluir, por exemplo, um sólido, um óleo, uma espuma, uma amido, um xarope, e similares.

Exemplo 1

25 Cloreto de 4-formil-benzoíla



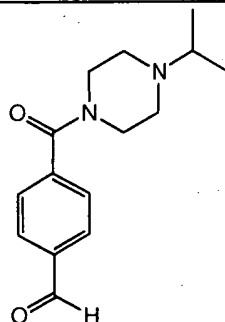
A uma suspensão fina de 4-carboxibenzaldeído (600 g, 3,92 mols) em tetraidrofurano (2664 g, 36,57 mols) foi adicionado dimetilformaldeído (11,48 g, 0,16 mol) e a mistura de reação foi resfriada a 0-5°C com um banho de gelo. A mistura de reação foi, em seguida, agitada a 0°C enquanto

cloreto de oxalila (608,69 g, 4,70 mols) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi agitada até que fosse julgada completa por ^1H RMN para produzir o composto do título. A mistura de reação foi empregada na próxima etapa sem outra manipulação.

5 ^1H RMN (CDCl_3): 10,15 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,05 (d, 2H)

Exemplo 2

4-(4-Isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído

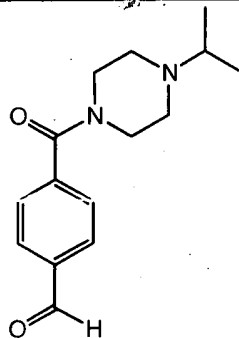


Uma solução de cloreto de 4-formil-benzoíla (2,80, 16,65 mols) (preparado como no Exemplo 1 acima) em tolueno (43,3 g, 469,39 mmols) foi adicionada lentamente a uma solução de NaHCO_3 (0,8 g, 9,52 mmols) e 4-isopropilpiperazina (2,50 g, 18,35 mmols) em água (5 g, 277 mmols) a 0°C . A mistura de reação foi agitada vigorosamente até que a reação fosse julgada completa. As camadas foram divididas e a fase de tolueno foi concentrada para produzir o composto do título como um óleo amarelo.

15 ^1H RMN (CDCl_3): 10,15 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,75 (br s, 2H), 3,40 (br s, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (br s, 2H), 2,41 (br s, 2H), 1,09 (d, 6H)

Exemplo 3

4-(4-Isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído



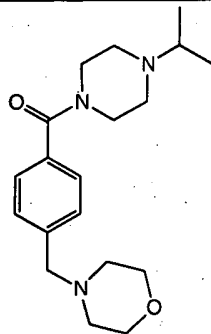
20

4-Isopropil-piperazina (79,53 g, 0,620 mol), THF (444 g, 5,04

mols), água (36 g, 2 mols) e uma solução a 50% de hidróxido de sódio (130,6 g, 1,63 mols) foram carregados em um vaso de reação e resfriados a 0-5 °C. Cloreto de 4-formil-benzoíla em THF (110,08 g, 0,630 mol) foi adicionado à mistura de reação de 4-isopropil-piperazina enquanto mantendo a temperatura abaixo de cerca de 10°C. A suspensão branca resultante foi agitada em temperatura ambiente até que a reação fosse julgada completa. Água foi adicionada à suspensão de reação e a solução nebulosa resultante foi filtrada em Celite para remover os insolúveis. A solução de reação filtrada foi assentada e a camada de água foi removida. A camada de THF/produto foi secada consecutivamente com sulfato de magnésio e peneiras moleculares. A solução de produto ($KF \leq 0,5\%$) foi armazenada a 5°C para uso sem outras manipulações.

Exemplo 4

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

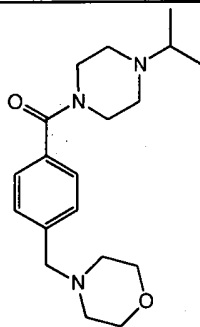


A uma solução de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (4,0 g, 15,38 mmols) em THF (40 mL) foi adicionado morfolina (2,9 g, 33,83 mmols), e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 1h antes que fosse resfriada a 0°C com um banho de gelo. A mistura de reação foi, em seguida, tratada com $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,56 g, 21,53 mmols) em porções durante 15 min. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente até que fosse julgada completa por HPLC. Depois de conclusão, 10% de NaOH (25mL) foram adicionados e a reação foi vigorosamente agitada durante 15 min. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com THF (20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas para produzir o composto do título como um óleo amarelo.

^1H RMN (CDCl_3): 7,36 (s, 4H), 3,79 (br s, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (br s, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,59 (br s, 2H), 2,44 (t, 6H), 1,05 (d, 6H).

Exemplo 5

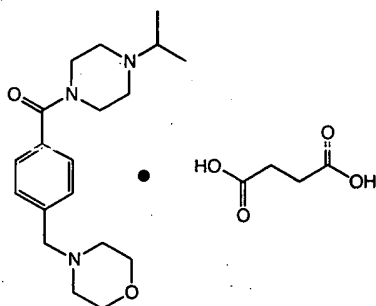
5 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



Uma solução de THF de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperazina (contendo 945 g de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperazina e 3879 g de THF) foi carregada em um vaso de reação seguido pela adição de morfolina (576,3 g, 6,55 mols). Depois de 20 min, a reação foi resfriada a cerca de 0-10°C e triacetoxiboroidreto de sódio (1167,3 g, 5,23 mols) foi adicionado em porções. Na conclusão da reação, solução de hidróxido de sódio a 10% (3623,2 mL, 9,06 mols) foi adicionado lentamente e a mistura de reação foi agitada durante 20 min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi lavada com THF. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio. A solução de THF seca de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona foi empregada sem outras manipulações.

Exemplo 6

20 Sal de Monossuccinato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



Uma solução de THF (278,0g) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-

5 morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruto (59,4 g, 0,179 mol) foi aquecida a 40°C e ácido succínico (27,53 g, 0,233 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 60°C e filtrada em um frasco limpo. A solução resultante foi reaquecida a 60°C e, em seguida, resfriada lentamente, primeiro em temperatura ambiente e, em seguida, a -7°C. A suspensão resultante sustentada a -7°C e filtrada. A massa filtrante foi lavada com THF (60 mL) e o sólido foi secado durante a noite a 50°C sob vácuo total para produzir sal de monossuccinato bruto como um sólido branco.

10 Uma suspensão do sal de monossuccinato bruto (701,3 g, 1,56 mol) em etanol (7,01L) foi aquecida a 60-65°C. Qualquer material insolúvel foi removido por filtração. A solução clara resultante foi resfriada lentamente a -7°C. A suspensão foi filtrada e lavada com etanol (700 mL). A massa filtrante foi secada durante a noite a 50°C sob vácuo total para produzir o sal de monossuccinato como um sólido cristalino branco.

15 P.F.: 154-156°C

Análise Elementar Para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_6O_2$:

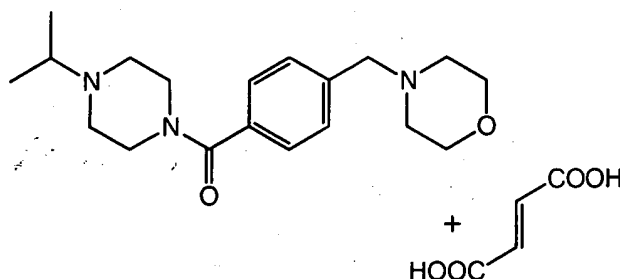
Calculado: C, 61,45; H, 7,85; N, 9,35; H₂O, < 0,1%

Encontrado: C, 61,42; H, 7,84; N, 9,29; H₂O, < 0,1%

EM: $[M + H]^+ = 332$; $[2M + H]^+ = 685$.

20 Exemplo 7

Sal de Monofumarato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



25 A uma solução de THF (40mL) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,0 mmols) foi adicionado THF (40 mL) e ácido fumárico (3,3 g, 28,4 mmols). A mistura resultante foi aquecida a 60°C e agitada durante 0,5h. A suspensão resultante foi resfriada a 0°C e os precipitados resultantes foram coletados por filtração, lavados com THF

(20 mL), e secados em um forno a vácuo a 65°C durante 20 h para produzir o composto do título bruto como um sólido branco.

Uma suspensão de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruto, monofumarato (5,7 g, 12,7 mmols) em EtOH absoluto (110 mL) foi aquecida a 70°C. Qualquer material insolúvel foi removido por filtração através de uma almofada de Celite. O filtrado foi reaquecido a 65°C e, em seguida, resfriado a 0°C. O precipitado foi coletado por filtração e lavado com MTBE (20 mL). Os sólidos foram secados em um forno a vácuo a 65°C durante 20 h para produzir o composto do título como um sólido branco.

P.F.: 196-198°C

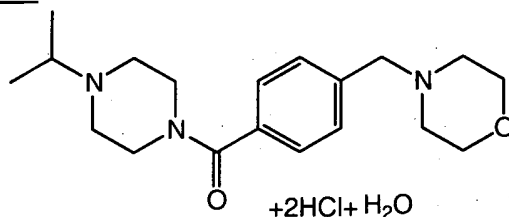
Análise Elementar para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 61,73; H, 7,43; N, 9,39,

Encontrado: C, 61,44; H, 7,50; N, 9,30,

15 Exemplo 8

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal de monoidrato de dicloridrato



Uma solução de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (2,0 g, 6,0 mmols) em EtOH absoluto (20 mL) foi tratada com $HCl_{(g)}$ (0,5 g, 13,7 mmols) em temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 1h, e em seguida MTBE (5 mL) foi adicionado. A suspensão foi resfriada a 0°C e filtrada. A massa filtrante foi lavada com MTBE (20 mL), e o sólido foi secado em um forno a vácuo a 60°C durante 20 h para produzir o composto do título bruto como um sólido branco.

25 Uma suspensão de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruto, dicloridrato (2,1 g, 5,2 mmols) em EtOH absoluto (30 mL) foi aquecida a 78°C e H_2O (2,2mL) foi adicionada. A solução resultante foi resfriada em temperatura ambiente e MTBE (5mL) foi adicio-

nado. A suspensão resultante foi resfriada a 0°C e filtrada. A massa filtrante foi lavada com MeOH (15 mL). Os sólidos foram secados em um forno a vácuo a 105°C durante 20 h para produzir o composto do título como um sólido branco.

5

P.F.: decomp >220°C

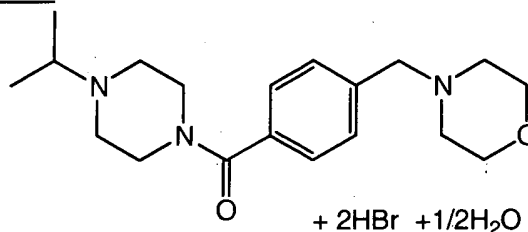
Análise Elementar para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times 2HCl \times H_2O$:

Calculado: C, 53,97; H, 7,81; N, 9,94; Cl, 16,81;

Encontrado: C, 54,13; H, 7,50; N, 9,90; Cl, 16,68; KF: 4,02%

Exemplo 9

10 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal de semi-hidrato de dibromidrato



A uma solução de THF (40mL) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,0 mmols) foi adicionado THF (40 mL) e solução de brometo de hidrogênio a 30% em ácido acético (3,7 mL, 18,6 mmols) enquanto mantendo a temperatura entre 15°C e 20°C. A suspensão resultante foi agitada durante 1h, e em seguida resfriada a 0°C. O precipitado foi coletado por filtração, lavado com THF (20 mL), e secado em um forno a vácuo a 65°C durante 20 h para produzir o composto do título bruto como um sólido branco.

20

Uma suspensão de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruto, dibromidrato (4,9 g, 9,9 mmols) em MeOH (50 mL) foi aquecida a 65°C. A solução resultante foi resfriada a 0°C e o precipitado foi coletado por filtração e lavado com MeOH (15 mL). Os sólidos foram secados em um forno a vácuo a 65°C durante 20 h para produzir o composto do título como um sólido branco.

25

P.F.: decomp de >290°C

Análise Elementar para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times 2 HBr \times 0,5H_2O$:

Calculado: C, 45,39; H, 6,37; N, 8,36; Br, 31,85,

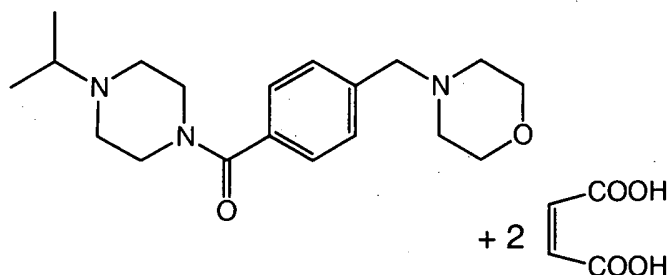
Encontrado: C, 45,60; H, 6,32; N, 8,36; Br, 33,41,

KF: 2,02%

Exemplo 10

Sal de bismaleato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-

5 metanona



A uma solução de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,05 mmols) em EtOH absoluto (20 mL) foi adicionada, por um funil de adição, uma solução de ácido maléico (3,3 g, 19,8 mmols) em EtOH absoluto (20 mL) durante 10 min. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min, a 75°C durante 30 min e foi, em seguida, permitida resfriar em temperatura ambiente durante 15 h. A mistura de reação foi resfriada também a 0°C e foi, em seguida, agitada durante 2 h. O precipitado resultante foi coletado por filtração por sucção e lavado com EtOH frio (20 mL). O sólido úmido foi secado em um forno a vácuo a 40°C durante 6 h para produzir o composto do título como material bruto, como um sólido branco.

Uma suspensão do (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruto, sal de bismaleato (3,0 g) em EtOH absoluto (30 mL) foi aquecido a 75°C durante 1 h, e a solução resultante foi filtrada através de uma fritada de vidro de porosidade fina. O filtrado foi aquecido a 75°C e em seguida resfriado em temperatura ambiente durante 2 h, com agitação, e Et₂O (10 mL) foi adicionado. A suspensão resultante foi resfriada a 0°C durante 2 h, o precipitado foi coletado por filtração por sucção e lavado com Et₂O (20 mL) sob proteção de nitrogênio. Os sólidos foram secados em um forno a vácuo a 45°C durante 20 h para produzir o composto do título como um sólido cristalino branco.

P.F.: 154,1 °C

Análise Elementar para $C_{27}H_{37}N_3O_{10}$:

Calculado: C, 57,54; H, 6,62; N, 7,46

Encontrado: C, 57,44; H, 6,66; N, 7,33.

Exemplo 11

5 Protocolo de Análise para Compostos Preparados como nos Exemplos 12-29

Hewlett Packard HPLC, Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 μ M, coluna de 4,6 x 150 mm; Solventes empregados foram $H_2O/CH_3CN/\text{Ácido Trifluoroacético}$ a 0,05%; condições de Gradiente foram 1% - 99% de gradiente de CH_3CN durante 8 min, CH_3CN a 99% durante 2 min.

Todas as reações foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio.

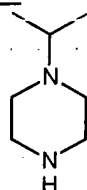
15 Espectros de massa foram obtidos em um Agilent série 1100 MSD empregando-se ionização por eletrospray (ESI) em modos positivos ou negativos como indicado.

20 Cromatografia de camada fina foi realizada empregando-se placas de sílica-gel pré-revestidas de 2,5 cm x 7,5 cm 250 μ m ou 5,0 cm x 10,0 cm 250 μ m de Merck sílica-gel 60 F_{254} . Cromatografia de camada fina preparativa foi realizada empregando-se placas pré-revestidas de 20 cm x 20 cm 0,5 mm EM Science sílica gel 60 F_{254} com uma zona de concentração de 20 cm x 4 cm.

25 Espectros de RMN foram obtidos em um espectrômetro Bruker modelo DPX400 modelo (400 MHz) ou DPX500 (500 MHz). O formato dos dados de 1H RMN abaixo é: troca química em ppm abaixo do campo da referência de tetrametilsilano (multiplicidade, constante de acoplamento J em Hz, integração).

Exemplo 12

Dicloridrato de 1-isopropil piperazina



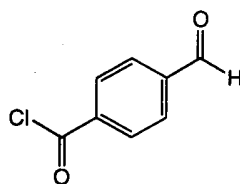
A uma solução de piperazina-1-carboxilato de *tert*-butila (100 g)

e acetona (48 mL) em CH_2Cl_2 (1 L) foi adicionado ácido acético (31 mL) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (170 g). A mistura de reação foi agitada durante 18 h, em seguida foi diluída com NaOH a 1 N (500 mL), e extraída com CH_2Cl_2 (500 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4) e concentradas em um resíduo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (200 mL) e HCl em 1,4-dioxano a 4 M (700 mL) foi adicionado à mistura de reação em um período de várias horas. Depois de 18 h, a mistura de reação foi concentrada para produzir um sólido, que foi lavado com Et_2O (500 mL x 2) e secada para produzir o composto do título como um sólido branco durante a noite.

^1H RMN (CD_3OD): 3,76-3,51 (m, 9H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

Exemplo 13

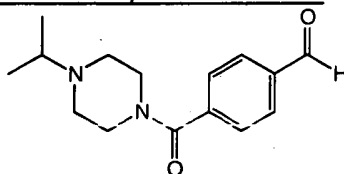
Cloreto de 4-formil-benzoíla



Uma suspensão de cloreto de (clorometileno)dimetilamônio (Reagente de Vilsmeier; 37,7 g, 0,280 mol) em CH_2Cl_2 (300 mL) a 0°C foi tratada com 4-carboxibenzaldeído (40,0 g, 267 mmols) em uma porção. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 30 min, em seguida em temperatura ambiente durante 2 h. Análise de HPLC de uma alíquota da mistura de reação extinguida em MeOH indicou o consumo de 4-carboxibenzaldeído. A mistura de reação foi filtrada através de uma frita de vidro de porosidade média. O filtrado, contendo o composto do título, foi armazenado a 0°C , e empregado na próxima etapa sem outra manipulação.

Exemplo 14

4-(4-Isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído



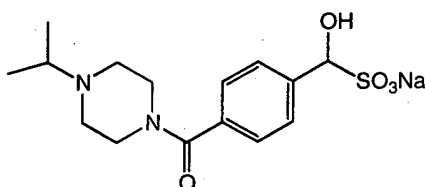
A uma suspensão de sal de dicloridrato de isopropil piperazina (52,5 g, 262 mmols) (preparado como no Exemplo 12 acima) em CH_2Cl_2 foi adicionado Et_3N (83,5 g, 827 mmols) e a suspensão resultante foi agitada

em temperatura ambiente durante 1 h, em seguida a 0°C durante 30 min. A mistura de reação foi filtrada através de uma frita de vidro de porosidade média e o filtrado foi resfriado a 0°C. Uma solução de cloreto de 4-formil benzoíla em CH₂Cl₂ foi adicionada por um funil de adição em um fluxo lento durante 30 min. A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 30 min, em seguida, em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi resfriada a 0°C e filtrada através de uma frita de vidro de porosidade média. O filtrado foi lavado com H₂O, NaOH a 0,5 N, e salmoura (1 X 400 mL cada). A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄) e concentrada para produzir um óleo (59,8 g). Trituração do óleo com Et₂O anidroso (275 mL), seguida por remoção do solvente em um evaporador rotativo produziu o composto do título como um óleo amarelo-marrom pálido.

HPLC: T_R = 5,43 min.

Exemplo 15

15 Sal sódico de ácido hidróxi-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfônico



Uma solução de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (20,0 g, 76,9 mmols) em EtOH (200 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min. À solução resultante foi adicionada uma solução de NaHSO₃ (9,6 g) em H₂O (25 mL), gota a gota durante 30 min. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, em seguida resfriada a 0°C e agitada durante 3 h, adicionando EtOH periodicamente (200 mL total) para auxiliar a agitação. Um precipitado formou-se e foi coletado por filtração por sucção através de uma frita de vidro revestida com papel filtro. A massa filtrante foi lavada com hexano (1 X 50 mL), e secada sob vácuo durante 16 h para produzir o composto do título como um sólido branco.

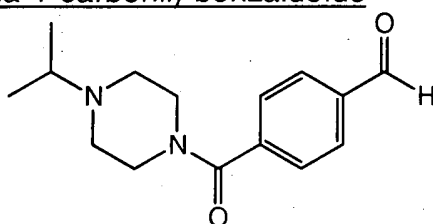
P.F.: 275 °C (dec.)

A pureza do composto foi determinada por dissolução do aduzi-

do de bissulfito em 1:1 de NaOH/MeOH a 1 N e análise por HPLC. Além disso, o produto liberado foi extraído em EtOAc e a camada orgânica analisada por TLC (MeOH/CH₂Cl₂, 1:9). Exposição prolongada em uma câmara de iodo indicou uma única mancha (R_f = 0,71).

5 Exemplo 16

4-(4-Isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído



A uma suspensão de sal sódico de ácido hidróxi-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfônico (49,0 g, 135 mmols) em H₂O de-ionizada (490 mL) a 0°C foi adicionado NaOH a 1 N (100 mL) em porções de 10 mL com agitação vigorosa. Uma solução clara resultou (pH 12), a qual foi agitada a 0°C durante 1 h, em seguida, em temperatura ambiente durante 30 min. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 200 mL), seguida por CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1 x 300 mL), secadas (Na₂SO₄) e concentradas para produzir o composto do título como um óleo amarelo pálido.

HPLC: T_R = 5,43 min

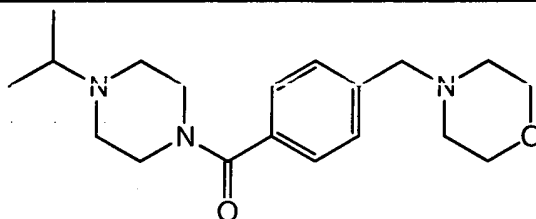
EM (ESI): calc. para C₁₅H₂₀N₂O₂, 260,33; m/z encontrado, 261,1

(M+1)

¹H RMN (CDCl₃): 10,1 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,83 (br s, 2H), 3,41 (br s, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,64 (br s, 2H), 2,48 (br s, 2H), 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Exemplo 17

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



A uma solução de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-

benzaldeído (32,0 g, 123 mmols) em THF (650 mL) foi adicionado morfolina (21,4 g, 246 mmols), em um fluxo lento por um funil de adição durante 15 min, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 40 min. A mistura de reação foi tratada com $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (38,4 g, 172 mmol) em porções durante 40 min, foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, e em seguida concentrada em um resíduo. O resíduo foi diluído com EtOAc (400 mL), resfriado a 0°C , e tratado com NaOH a 1 N (250 mL). A solução bifásica agitada a 0°C durante 30 min. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 X 200 mL) e CH_2Cl_2 (2 X 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1 x 300 mL), secadas (Na_2SO_4), e concentradas para produzir o composto do título como um óleo amarelo pálido.

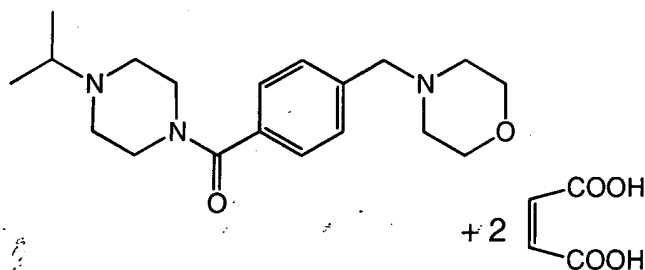
HPLC: $T_R = 4,69$ min

EM (ESI): calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 331,23; m/z encontrado, 332,2 (M+1)

^1H RMN (CDCl_3): 7,36 (s, 4H), 3,79 (br s, 2H), 3,71 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (br s, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,59 (br s, 2H), 2,44 (t, $J = 4,4$ Hz, 6H), 1,05 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H).

Exemplo 18

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, sal de bismaleato



A uma solução de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (34,0 g, 102,7 mmols) em EtOH absoluto (200 mL) foi adicionada, por um funil de adição, uma solução de ácido maléico (23,9 g, 206 mmols) em EtOH absoluto (200 mL) durante 15 min. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, a 75°C durante 1 h, e foi em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente durante 16 h. A

mistura de reação foi resfriada também a 0°C e foi agitada durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com Et₂O (50 mL) e agitada durante 30 min. O precipitado resultante foi coletado por filtração por sucção, lavado com E-
 5 toh/Et₂O frio (4:1, 100 mL x 2), e secado em um forno a vácuo a 40°C du-
 rante 20 h para produzir o composto do título como material bruto, como um
 sólido branco.

Uma suspensão do (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-
 ilmetil-fenil)-metanona bruto, sal de bismaleato (90,5 g) em EtOH absoluto
 (905 mL) foi aquecida a 75°C durante 1 h, e a solução resultante foi filtrada
 10 através de uma frita de vidro de porosidade fina. O filtrado foi resfriado em
 temperatura ambiente durante 20 h, com agitação. A suspensão resultante
 foi resfriada a 0°C durante 2 h, e o precipitado foi coletado por filtração por
 sucção e lavado com Et₂O (2 x 200 mL). Os sólidos foram secados em um
 forno a vácuo a 40°C durante 20 h para produzir o composto do título como
 15 um sólido cristalino branco.

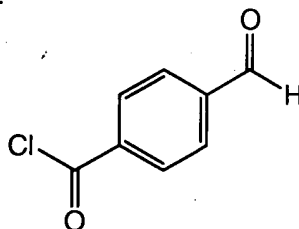
P.F.: 148-150 °C

EM (ESI): calc. para C₁₉H₂₉N₃O₂, 331,23; m/z encontrado, 332,2
 (M+1)

¹H RMN (CD₃OD): 7,54-7,48 (m, 4H), 6,26 (s, 4H), 4,23 (s, 2H),
 20 3,85 (br m, 8H), 3,56 (br s, 1H), 3,42-3,32 (br s, 4H), 3,13 (br s, 4H), 1,38 (d,
 J = 6,6 Hz, 6H). Anal. calc. para C₂₇H₃₇N₃O₁₀: C, 57,54; H, 6,62; N, 7,46.
 Encontrado: C, 57,52; H, 6,73; N, 7,54.

Exemplo 19

Cloreto de 4-formil-benzoíla

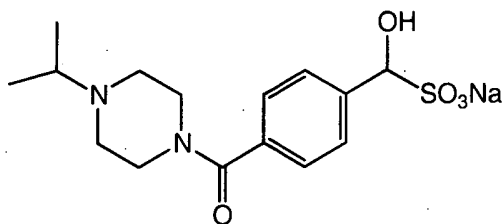


25 Uma solução de 4-carboxibenzaldeído (30,0 g, 0,200 mol) em
 tolueno (300 mL) foi tratada com cloreto de tionila (28,6 g, 0,240 mol) e DMF
 (1,0 mL). A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 2 h durante cujo
 tempo os sólidos dissolveram-se para produzir uma solução colorida amare-

lo pálido. A mistura de reação foi resfriada a 0°C para produzir uma solução do composto do título em tolueno que foi empregado sem outra manipulação.

Exemplo 20

5. Sal sódico de ácido hidróxi-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfônico



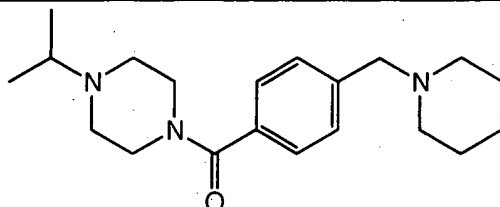
Uma solução de NaOH (24,0 g, 0,600 mol) em H₂O de-ionizada (240 mL) e tolueno (60 mL) a 0°C foi tratada com sal de dicloridrato de isopropil piperazina (39,0 g, 194 mmols). A solução bifásica resultante foi agitada a 0°C durante 30 min. Uma solução de cloreto de 4-formil-benzoíla em tolueno foi adicionada em um fluxo lento por um funil de adição durante 1 h, com agitação mecânica vigorosa. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente durante 16 h, em seguida, resfriada a 0°C, e o pH ajustado em 10 com NaOH a 1 N. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com tolueno (2 x 200 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (200 mL), e concentradas para produzir 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (52,5 g, equilíbrio de massa 101%) como um óleo amarelo-marrom, pálido. O óleo foi dissolvido em EtOH (600 mL) e, com agitação mecânica vigorosa, foi tratado com uma solução de NaHSO₃ (23,1 g, 222 mmols) em H₂O deionizada (50 mL) que foi adicionada por um funil de adição durante 30 min. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 48 h, e em seguida resfriada a 0°C. Éter metil-terc-butílico (500 mL) foi adicionado e a suspensão resultante foi agitada durante 30 min. O precipitado foi coletado por filtração por sucção através de uma frita de vidro de porosidade média, lavado com EtOH/EtOAc frio (5:1, 3 x 60 mL). Os sólidos foram secados sob vácuo durante 2 h, em seguida a 40°C em um forno a vácuo durante 16 h para produzir o composto do título como um sólido branco.

HPLC: $T_R = 5,43$ min

P.F.: 275 °C (dec.)

Exemplo 21

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona



- 5 Uma mistura de sal sódico de ácido hidróxi-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanossulfônico (54,6 g, 0,150 mol), piperidina (28,0 g, 0,330 mol), e Montmorilonita-K10 (10,9 g, 20% em peso relativo ao material de partida) em dicloroetano (820 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. NaBH(OAc)₃ (44,5 g, 210,0 mmols) foi adicionado
- 10 em porções durante 1 h, e a suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Terra diatomácea (5,4 g) foi adicionada e a suspensão foi agitada durante um adicional de 30 min. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de terra diatomácea, enxaguando com dicloroetano (2 x 100 mL). O filtrado foi lavado com NaOH a 1 N (2 x 200 mL).
- 15 As camadas aquosas foram combinadas e extraídas outra vez com dicloroetano (2 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (Na₂SO₄), e concentradas para produzir o composto do título como sua base livre correspondente, como um óleo amarelo pálido.

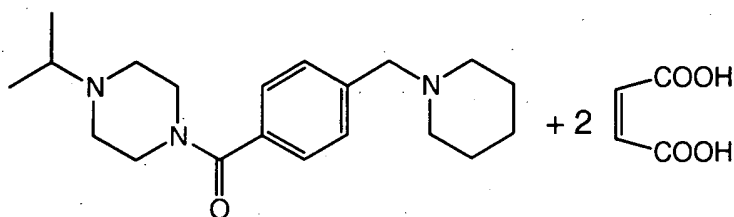
HPLC: $T_R = 4,76$ min

- 20 EM (ESI): calc. para C₂₀H₃₁N₃O, 329,25; m/z encontrado, 330,2 (M+1)

¹H RMN (CDCl₃): 7,35 (s, 4H), 3,79 (br s, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,45 (br s, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,59 (br s, 2H), 2,45 (br s, 2H), 2,38 (br s, 4H), 1,60-1,55 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Exemplo 22

(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona, sal de bismaleato



A uma solução mecanicamente agitada de (4-isopropil-
 5 piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona (40,0 g, 122 mmols) em EtOH absoluto (800 mL) foi adicionado, por um funil de adição, uma solução de ácido maléico (28,2 g, 243 mmols) em EtOH absoluto (200 mL) durante 30 min. A suspensão resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, em seguida diluída com Et₂O (200 mL), resfriada a 0°C, e agitada
 10 durante 2 h. O precipitado foi coletado por filtração por sucção, lavado com EtOH/Et₂O frio (4:1, 3 x 100 mL). Os sólidos foram secados sob vácuo para produzir o composto do título bruto como um sólido branco.

Uma suspensão mecanicamente agitada do material bruto (4-
 15 isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona, sal de bismaleato) (89,0 g) em EtOH absoluto (1780 mL) foi aquecida a 75°C durante 1 h. A solução amarela pálida resultante foi permitida resfriar em temperatura ambiente com agitação durante 36 h, em seguida, diluída com Et₂O (220 mL), resfriada a 0°C, e agitada durante 3 h. O precipitado foi coletado por filtração por sucção, lavado com Et₂O (2 x 100 mL). Os sólidos foram seca-
 20 dos sob vácuo durante 16 h para produzir o composto do título como um sólido cristalino branco.

P.F.: 165-167 °C

EM (ESI): calc. para C₂₀H₃₁N₃O, 329,25; m/z encontrado, 330,2

(M+1)

25

Anal. calc. para C₂₈H₃₉N₃O₉: C, 59,88; H, 7,00; N, 7,48.

Encontrado: C, 59,56; H, 7,29; N, 7,40,

Exemplo 23

Exemplos Representativos de Aminoação Redutiva de Aduzidos de Bissulfito:

Método A

Uma suspensão de aduzido de bissulfito de benzaldeído como listado na Tabela 3 abaixo (5,0 mmols), Montmorilonita-K10 (0,21 g), e morfolina (10,0 mmols) em dicloroetano (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 45 min. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,0 mmols) foi adicionado porção a porção durante aproximadamente 30 min. Depois de 4 h, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (80 mL), filtrada e lavada com NaOH a 1 N (25 mL) seguido por salmoura (25 mL). A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e concentrada para produzir 4-benzil-morfolina como um óleo. Em casos onde Montmorilonita K-10 não foi empregada, a etapa de filtração após a conclusão da reação não foi necessária.

Método de Purificação Geral

O produto bruto a partir do Método A foi dissolvido em EtOAc (50 mL) e a camada orgânica foi extraída com HCl a 1,5 N (25 mL). A camada aquosa foi basificada em aprox. pH 12 com NaOH a 1 N, e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e concentradas para produzir o produto desejado (Pureza de HPLC > 97%).

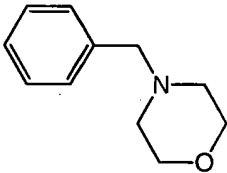
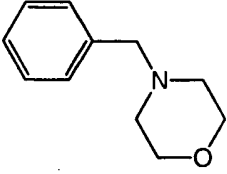
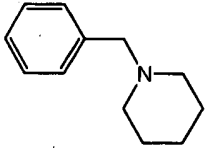
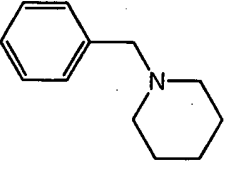
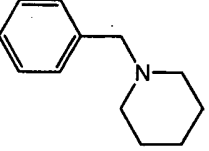
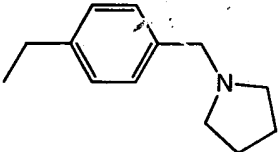
Método B

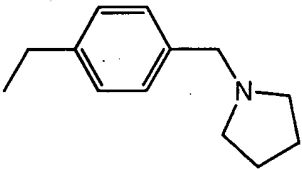
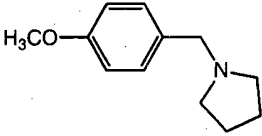
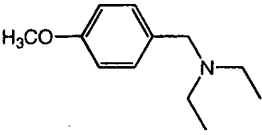
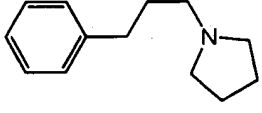
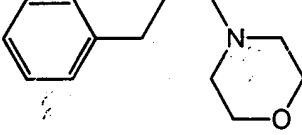
Uma suspensão de aduzido de bissulfito de ciclohexanocarboxaldeído (5,0 mmols) e Et_3N (5,5 mmols) em dicloroetano (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min. A suspensão foi tratada com N-metilbenzilamina (5,5 mmols) e foi agitada durante 45 min. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,0 mmols) foi adicionado porção a porção durante cerca de 30 min. Depois de 16 h, a mistura de reação foi diluída com EtOAc (80 mL), e foi lavada com NaOH a 1 N (25 mL) seguido por salmoura (25 mL). A camada orgânica foi secada (MgSO_4) e concentrada para produzir benzil-cicloexilmetil-metilamina como um óleo. O material bruto foi purificado pelo Método de Purificação Geral como descrito acima.

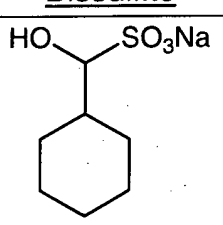
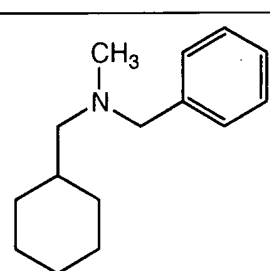
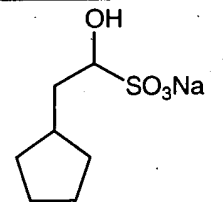
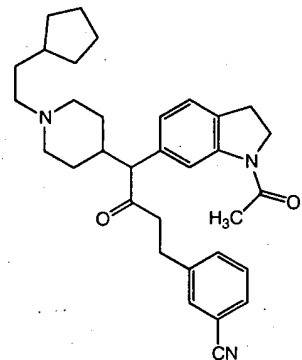
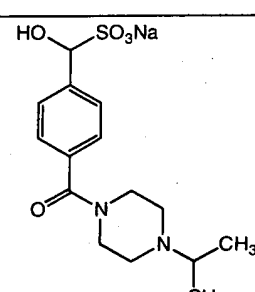
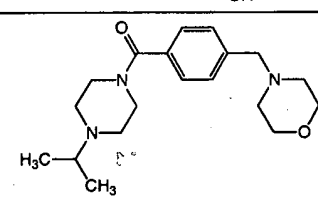
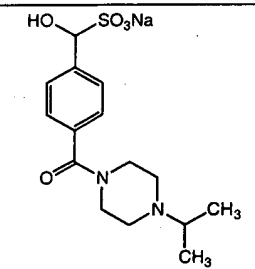
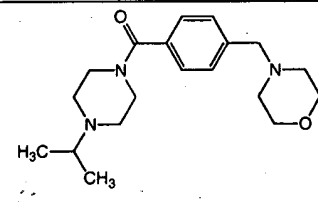
Tabela 9 abaixo lista as reações de aminoação redutiva que fo-

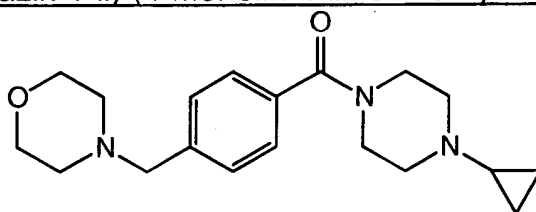
ram concluídas em compostos de bissulfito representativos. A coluna intitulada "Reagentes" lista os reagentes ou combinação de reagente empregados na reação para produzir o produto desejado como listado.

Tabela 9: Exemplos Representativos de Aminoação Redutiva

$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \\ \text{R} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{NR}_1\text{R}_2 \\ \\ \text{R} \end{array}$			
<u>Reagente de Bissulfito</u>	<u>Método</u>	<u>Reagentes</u>	<u>Produto</u>
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	A	Morfolina (2,0 equiv.)	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Um	Montmorilonita K-10 + Morfolina (2,0 equiv.)	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Um	Piperidina (2,0 equiv.)	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	Um	Montmorilonita K-10 + Piperidina (2,0 equiv.)	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	B	TEA (1,1 equiv.) + Piperidina (1,1 equiv.)	
$\begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	A	Pirrolidina (2,0 equiv.)	

$\text{HO}-\text{C}(\text{SO}_3\text{Na})-\text{R} \longrightarrow \text{R}-\text{NR}_1\text{R}_2$			
<u>Reagente de Bissulfito</u>	<u>Método</u>	<u>Reagentes</u>	<u>Produto</u>
$\text{HO}-\text{C}(\text{SO}_3\text{Na})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_3$	B	TEA (1,1 equiv.) + Pirrolidina (1,1 equiv.)	
$\text{HO}-\text{C}(\text{SO}_3\text{Na})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$	B	TEA (1,1 equiv.) + Pirrolidina (1,1 equiv.)	
$\text{HO}-\text{C}(\text{SO}_3\text{Na})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	B	TEA (1,1 equiv.) + Dietilamina (1,1 equiv.)	
$\text{NaO}_3\text{S}-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	B	TEA (1,1 equiv.) + Pirrolidina (1,1 equiv.)	
$\text{NaO}_3\text{S}-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	B	TEA (1,1 equiv.) + Morfolina (1,1 Equiv.)	

$\text{HO}-\underset{\text{R}}{\text{C}}-\text{SO}_3\text{Na} \longrightarrow \text{R}-\text{NR}_1\text{R}_2$			
<u>Reagente de Bissulfito</u>	<u>Método</u>	<u>Reagentes</u>	<u>Producto</u>
	B	TEA (1,1 equiv.) + N-Metilbenzil- amina	
	B	TEA (1,2 equiv.) + 3-[4-(1-Acetil- 2,3-diidro-1H- indol-6-il)-3-oxo- 4-piperidin-4-il- butil]-benzonitrila (0,8 Equiv.)	
	A	Morfolina (2,0 equiv.)	
	B	TEA (1,1 equiv.); Morfolina (1,1 equiv.)	

Exemplo 24**(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

Etapa A. Éster terc-butílico de ácido 4-(4-Formil-benzoil)-piperazina-1-

carboxílico

Uma suspensão de 4-carboxibenzaldeído (3,10 g) em CH_2Cl_2 foi tratado consecutivamente com éster terc-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (3,6 g), EDCI (3,86 g), HOBt (2,68 g), e 4-dimetilaminopiridina (5 (~0,020 g). Depois de 18 h, a mistura foi extraída com NaOH a 1 N e em seguida com HCl a 1 N. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada para produzir o composto do título.

EM (ESI): massa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 318,16; m/z encontrado, 219,3 [(M-100)+H]⁺

10 ¹H RMN (CDCl_3): 10,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2, 2H), 7,54 (d, J = 8,1, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,58-3,30 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

Etapa B. Éster terc-butílico de ácido 4-(4-Morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

15 Uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(4-formil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (2,06 g) em metanol (100 mL) foi tratada com morfolina (4 mL) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,98 g, em porções durante 1 h). Depois de 3 h, a mistura foi diluída com NaHCO_3 aquoso saturado e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2) para produzir o composto do título.

20

EM (ESI): massa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$, 389,23; m/z encontrado, 390,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl_3): 7,39-7,33 (m, 4H), 3,75-3,66 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,51-3,33 (m, 6H), 2,45-2,41 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

25 Etapa C. (4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-metanona

Uma solução de éster terc-butílico de ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (1,163 g) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (~4 mL). Depois de 30 min, ácido trifluoroacético adicional (5 mL) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante um adicional de 2 h. A mistura foi diluída com NaHCO_3 aquoso saturado e extraída com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2) para produzir o

30

composto do título.

EM (ESI): massa calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_2$, 289,18; m/z encontrado, 290,4 $[M+H]^+$

1H RMN ($CDCl_3$): 7,41-7,35 (m, 4H), 3,95-3,70 (m, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,09-2,80 (m, 6H), 2,49-2,42 (m, 4H).

Etapa D. (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

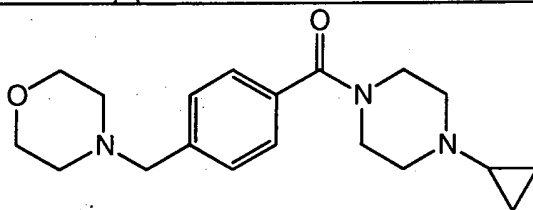
Uma solução de (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-metanona (0,128 g) em metanol (7,5 mL) foi tratada com (1-etóxiciclopropóxi)-trimetil-silano (1,5 mL), ácido acético (0,2 mL), e $NaBH_3CN$ (~400 mg). A mistura foi aquecida a $60^\circ C$ durante 18 h, e em seguida foi resfriado em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com NaOH a 1 N e extraído com CH_2Cl_2 . A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2) para produzir o composto do título.

EM (ESI): massa calc. para $C_{19}H_{27}N_3O_2$, 329,21; m/z encontrado, 330,4 $[M+H]^+$

1H RMN ($CDCl_3$): 7,36 (s, 4H), 3,79-3,68 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,60-2,50 (s, 2H), 2,45-2,40 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).

Exemplo 25

(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



Etapa A. 4-Ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butila

Uma mistura de piperazina-1-carboxilato de terc-butila (75,0 g), THF (500 mL), metanol (500 mL), [(1-etoxiciclopropil)óxi]trimetilsilano (161 mL), $NaBH_3CN$ (38,0 g), e ácido acético (37 mL) foi aquecida a $60^\circ C$ durante 5 h. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, tratada com água (30 mL) e agitada durante 5 min. A mistura foi, em seguida, tratada com NaOH a 1 N (130 mL) e foi agitado também durante 15 min. A mistura foi

concentrada, e a solução aquosa restante foi extraída com CH_2Cl_2 (500 mL). A camada orgânica foi lavada com NaOH a 1 N (500 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com CH_2Cl_2 (150 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (400 mL), secadas
5 (Na₂SO₄), e concentradas para produzir o composto do título como um sólido branco.

EM (ESI): massa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 226,17; m/z encontrado, 227,2 [M+H⁺]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,39 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,55 (t, J =
10 4,9 Hz, 4H), 1,60 (ddd, J = 10,3, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,49-0,38 (m, 4H).

Etapa B. Dicloridrato de 1-ciclopropilpiperazina

Uma solução de 4-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butila (92 g) em 1,4-dioxano (200 mL) foi tratada com HCl (1,4-dioxano a 4
15 M, 500 mL) durante 10 min enquanto mantendo a temperatura abaixo de 40°C. Depois que a adição foi concluída, a mistura foi aquecida a 45°C durante 9 h e, em seguida, foi resfriada em temperatura ambiente. A suspensão espessa foi diluída com hexano (400 mL) e foi resfriada a 10°C. O sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com hexano, e secado para pro-
20 duzir o composto do título como um sólido branco.

EM (ESI): massa calc. para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2$, 126,12; m/z encontrado, 127,0 [M+H⁺]

¹H RMN (400 MHz, D₂O): 3,65 (br t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,47 (br t, J =
25 5,5 Hz, 4H), 2,85 (br quinteto, J = 5,8 Hz, 1H), 0,94 (br s, 2H), 0,92 (br s, 2H).

Etapa C. 4-(4-Ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído

Uma mistura de ácido 4-formil-benzóico (54,4 g), tolueno (500 mL), DMF (3,6 mL), e cloreto de tionila (30,4 mL) foi aquecida a 60°C duran-
30 te 2 h e em seguida foi resfriada a 5°C. Em um frasco separado, uma mistura a 5°C de NaOH (50,7 g), água (550 mL), e tolueno (150 mL) foi tratada com dicloridrato de 1-ciclopropil-piperazina (70,0 g) em porções enquanto a temperatura foi mantida abaixo de 10°C. Depois que a adição foi concluída,

a mistura foi resfriada a 5°C e tratada com a solução de cloreto de acila bruta preparada como acima em uma taxa tal que a temperatura não excedeu 10°C. Depois que a adição foi concluída, a mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura bifásica foi basificada em pH ~10 com NaOH a 1 N (300 mL). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com tolueno (100 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL), secadas (Na₂SO₄), e concentradas para produzir o composto do título como óleo viscoso amarelo pálido.

10 HPLC: T_R = 5,19 min

EM (ESI): massa calc. para C₁₅H₁₈N₂O₂, 258,14; m/z encontrado, 258,9 [M+H⁺]

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10,1 (s, 1H), 7,94 (pseudo d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (pseudo d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,77 (br s, 2H), 3,33 (br s, 2H), 2,71 (br s, 2H), 2,55 (br s, 2H), 1,66 (ddd, J = 10,2, 6,6, 3,7 Hz, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,45-0,40 (br s, 2H).

Etapa D. (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

A uma solução de 4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (56,0 g) em 1,2-dicloroetano (550 mL) foi adicionado morfolina (37,8 mL) gota a gota durante 5 min. A mistura foi resfriada a 10°C e foi tratada com NaBH(OAc)₃ (64,3 g) em porções durante 1 h. Depois de um adicional de 2 h, a mistura foi aquecida em temperatura ambiente, e um banho de água foi empregado para manter a temperatura abaixo de 20°C. Depois de 18 h, água (60 mL) foi adicionada enquanto a temperatura foi mantida abaixo de 20°C pela adição de quantidades pequenas de gelo. Depois de 20 min., a mistura foi basificada em pH ~10 com NaOH a 1 N (450 mL) e a mistura foi agitada durante 10 min. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com NaOH a 1 N (150 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com CH₂Cl₂ (200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 mL), secadas (Na₂SO₄), e concentradas para produzir o composto do título como óleo viscoso amarelo pálido.

HPLC: $T_R = 4,39$ min

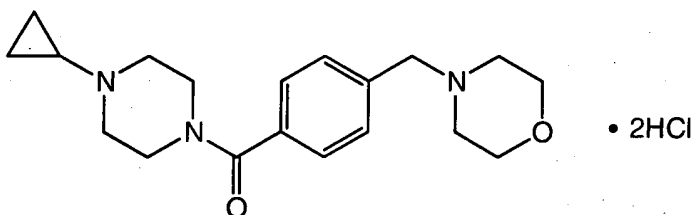
EM (ESI): massa calc. para $C_{19}H_{27}N_3O_2$, 329,21; m/z encontrado, 330,2 $[M+H^+]$

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7,35 (br s, 4H), 3,73 (br s, 2H), 3,69 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 2,67 (br s, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,43 (t, $J = 4,2$ Hz, 4H), 1,63 (ddd, $J = 10,3, 6,7, 3,7$ Hz, 1H), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,42-0,39 (br s, 2H).

^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): 170,6, 140,0, 135,1, 129,5, 127,5, 67,4, 63,4, 54,0, 38,7, 6,3.

10 Exemplo 26

Sal de dicloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



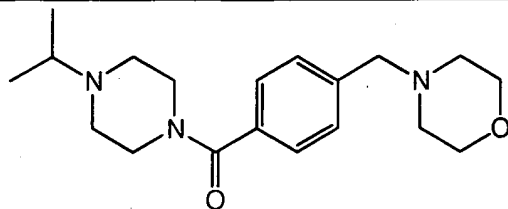
Uma solução de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (68,0 g) em etanol (400 mL) foi aquecida a $60^\circ C$ e tratada com HCl concentrado (37,8 mL) gota a gota durante 40 min. Um precipitado começou a formar-se depois que ~ 20 mL de HCl foi adicionado. Depois que a adição foi concluída, a suspensão espessa foi resfriada lentamente a $20^\circ C$ durante 3 h. O sólido foi coletado por filtração, lavado com etanol, e secado durante a noite a $50^\circ C$ em um forno a vácuo para fornecer o composto do título como um sólido branco.

HPLC: $T_R = 4,30$ min

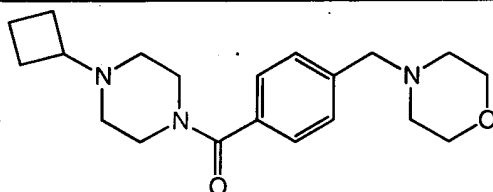
EM (ESI): massa calc. para $C_{19}H_{27}N_3O_2$, 329,21; m/z encontrado, 330,0 $[M+H^+]$

1H RMN (400 MHz, D_2O): 7,64 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 (pseudo d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,44 (br s, 2H), 4,20-3,10 (m, 16H), 2,88 (ddd, $J = 11,2, 6,6, 4,8$ Hz, 1H), 1,03-0,98 (m, 4H)

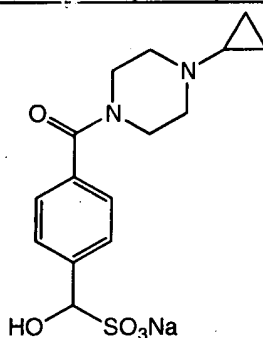
^{13}C RMN (101 MHz, D_2O): 172,1, 135,3, 132,2, 130,9, 128,0, 64,0, 60,5, 52,6, 52,4, 51,7, 44,8, 39,7, 39,5, 3,9.

Exemplo 27(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

Preparação e dados analíticos para o composto do título foram apresentados na Publicação do Pedido de Patente U.S. 2004-0110746 A1, publicado em 21 de abril de 2005.

Exemplo 28(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

O composto do título foi preparado de acordo com os métodos descritos no Exemplo 23 acima.

10 Exemplo 29[4-(4-Ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-hidróxi-metanosulfonato sódico

Um frasco de 100 mL foi carregado com 4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (2,58 g, 10,0 mmols, 1,0 eq), acetonitrila (30 mL), e água (1,0 mL) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 50°C. Uma solução de NaHSO₃ (1,14 g, 11,0 mols, 1,1 eq) em água (2,0 mL) foi adicionada gota a gota durante 5 min. A mistura de reação foi, em seguida, resfriada a 17°C. O produto foi coletado por filtração como um sólido branco.

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,66 (pseudo d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,47

(pseudo d, 2H, J = 8,2 Hz), 5,58 (s, 1H), 3,74 (br s, 2H), 3,47 (br s, 2H), 2,84 (br s, 2H), 2,69 (br s, 2H), 1,85 (tt, 1H, J = 7,0, 3,8 Hz), 0,60-0,54 (m, 2H), 0,49-0,44 (m, 2H)

EM (ESI-): massa calculada para $C_{15}H_{19}N_2O_5S$, 339,1; m/z encontrado, 339,0 [M-Na].

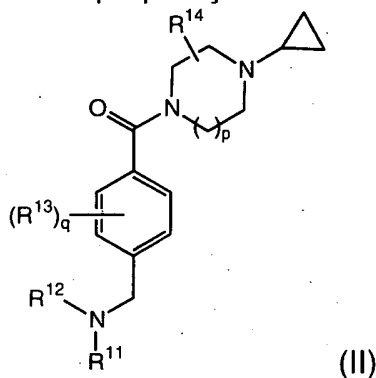
Exemplo 30

Como uma modalidade específica de uma composição oral, 100 mg do composto preparado como no Exemplo 26 são formulados com lactose finamente dividida suficiente para fornecer uma quantidade total de 580 a 10 590 mg para preencher uma cápsula de gel dura tamanho O.

Enquanto a especificação anterior ensina os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos com a finalidade de ilustração, será entendido que a prática da invenção abrange todas as variações habituais, adaptações e/ou modificações visto que entram no escopo das reivindicações seguintes e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula (II)



e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos, e sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres e amidas dos mesmos;

5 em que

p é um número inteiro selecionado a partir de 1 ou 2;

R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em -H e -C₁₋₆alquila;

q é um número inteiro selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

10 cada R¹³ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, e halo;

R¹¹ é -H ou é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a;

cada substituinte de R^a é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, flúor, -OH, -OC₁₋₆alquila, e -NR^bR^c;

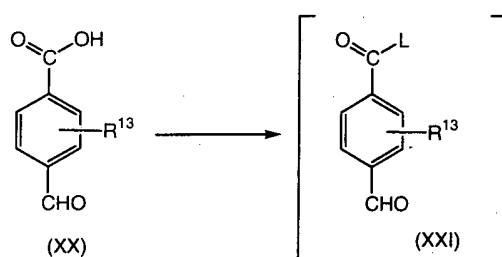
20 R^b e R^c são cada qual independentemente -H ou -C₁₋₆alquila, ou R^b e R^c empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros, o referido anel opcionalmente substituído com halo, -C₁₋₄alquila, -OH, ou -OC₁₋₆alquila;

R¹² é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a;

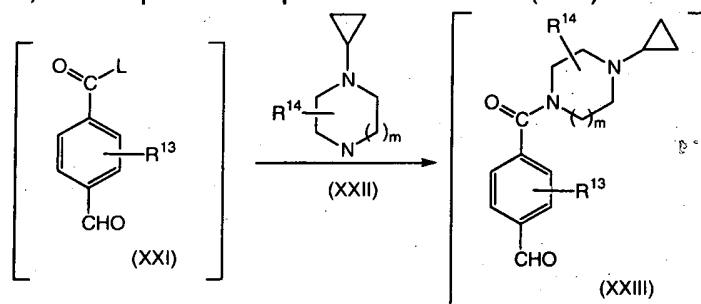
25 alternativamente, R¹¹ e R¹² empregados juntos com seu nitrogênio

nio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros; em que o anel de heterocicloalquila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes R^d ;

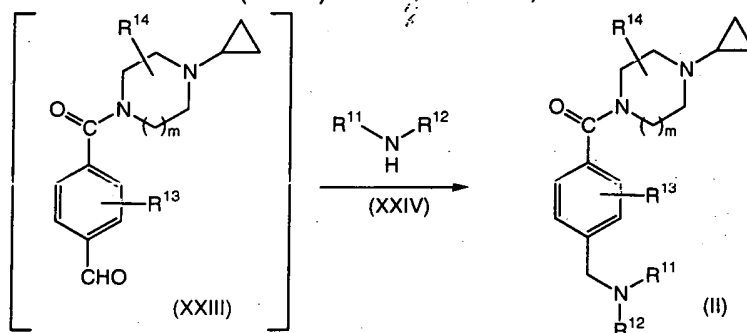
- 5 cada substituinte de R^d é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-4}$ alquila, halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, $-C_{1-4}$ alquilOH, e $-NR^eR^f$; em que R^e e R^f são independentemente $-H$ ou $-C_{1-6}$ alquila; compreendendo



- 10 reagir um composto de fórmula (XX); em um primeiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXI), em que L é um grupo de saída; e em que o composto de fórmula (XXI) não é isolado;



- 15 reagir o composto de fórmula (XXI) com um composto de fórmula (XXII); na presença de uma base orgânica ou inorgânica; por um segundo solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII); em que o composto de fórmula (XXIII) não é isolado;



e reagir o composto de fórmula (XXIII) com um composto de fórmula (XXIV);

na presença de um agente redutor; em um terceiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

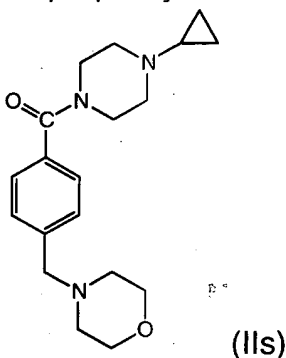
2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que o primeiro solvente orgânico, o segundo solvente orgânico e o terceiro solvente orgânico são os mesmos.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que L é cloro.

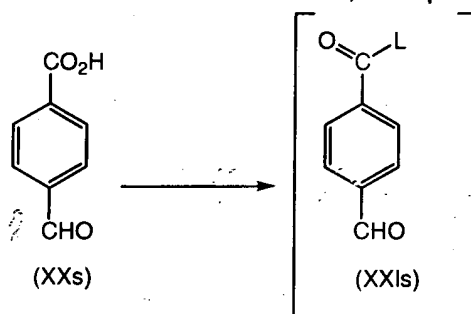
4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, também compreendendo reagir o composto de fórmula (II) para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (II).

5. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que p é 1; R¹⁴ é hidrogênio; q é 0; e R¹¹ e R¹² são empregados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar 4-morfolinila.

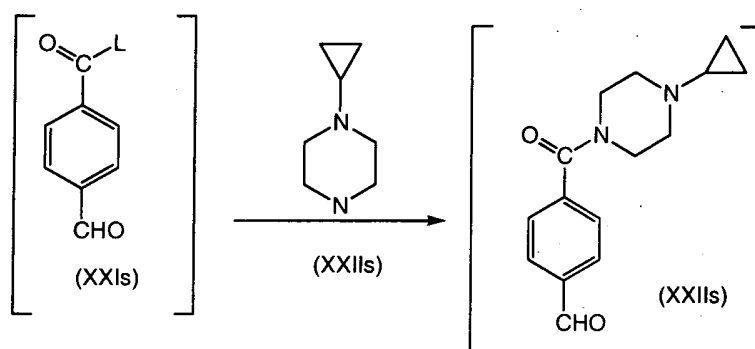
6. Processo para a preparação de um composto de fórmula (II_s)



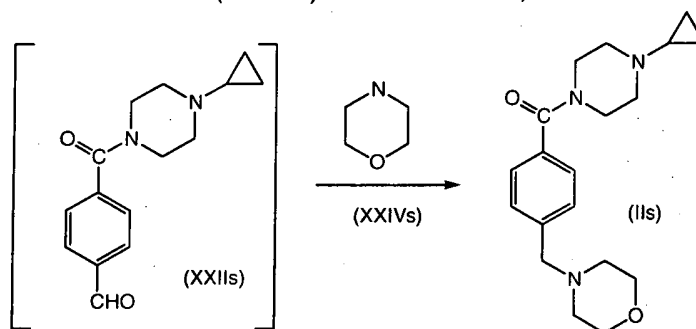
ou um enantiômero, diastereômero, hidrato, solvato ou sal farmacologicamente aceitável, éster ou amida dos mesmos; compreendendo



reagir um composto de fórmula (XXs); em um primeiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIs), em que L é um grupo de saída; e em que o composto de fórmula (XXIs) não é isolado;



reagir o composto de fórmula (XXIs) com um composto de fórmula (XXII); na presença de uma base orgânica ou inorgânica; por um segundo solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIIIs); em que o composto de fórmula (XXIIIs) não é isolado;



- 5 e reagir o composto de fórmula (XXIIIs) com um composto de fórmula (XXIVs); na presença de um agente redutor; em um terceiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (IIs).

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, em que o primeiro solvente orgânico, o segundo solvente orgânico e o terceiro solvente orgânico são os mesmos.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 6, em que L é cloro.

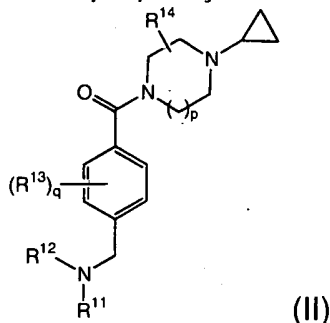
9. Processo, de acordo com a reivindicação 6, em que o composto de fórmula (XXIIs) está presente em uma quantidade igual a cerca de um equivalente.

15 10. Processo, de acordo com a reivindicação 6, em que o composto de fórmula (XXIVs) está presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente; e em que o agente redutor está presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes.

20 11. Processo, de acordo com a reivindicação 6, também compreendendo reagir o composto de fórmula (IIs) para produzir o sal farmaceu-

ticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (IIs).

12. Processo para a preparação de um composto de fórmula (II)



e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos, e sais farmacêuticamente aceitáveis, ésteres e amidas dos mesmos;

5 em que

p é um número inteiro selecionado a partir de 1 ou 2;

R¹⁴ é selecionado a partir do grupo que consiste em -H e -C₁₋₆alquila;

q é um número inteiro selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

10 cada R¹³ é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, e halo;

R¹¹ é -H ou é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é op-

15 cionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a;

cada substituinte de R^a é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, flúor, -OH, -OC₁₋₆alquila, e -NR^bR^c;

R^b e R^c são cada qual independentemente -H ou -C₁₋₆alquila, ou R^b e R^c empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros, o referido anel opcionalmente substituído com halo, -C₁₋₄alquila, -OH, ou -OC₁₋₆alquila;

20

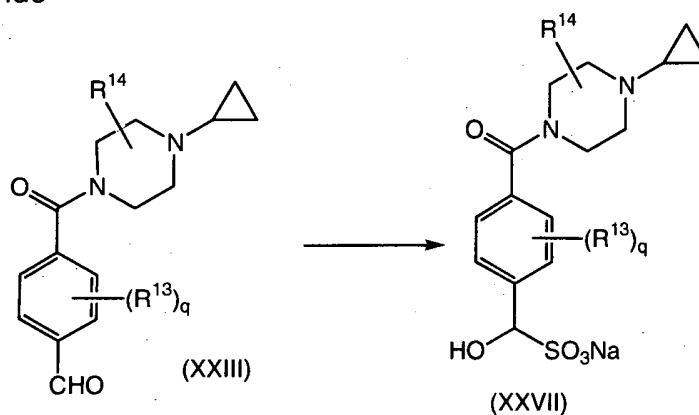
R¹² é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquiiia, e anei de heterocicioalquiiia de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicioalquiiia é opcio-

25 nalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a;

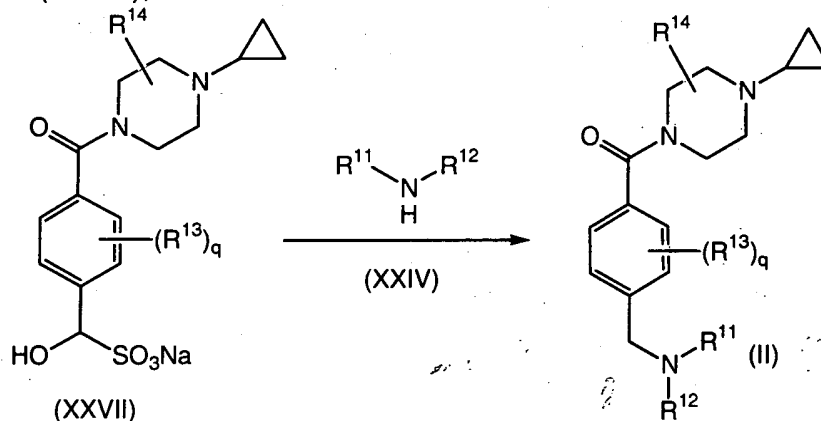
alternativamente, R¹¹ e R¹² empregados juntos com seu nitrogê-

nio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros; em que o anel de heterocicloalquila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes R^d ;

- 5 cada substituinte de R^d é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em $-C_{1-4}$ alquila, halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alquila, $-C_{1-4}$ alquilOH, e $-NR^eR^f$; em que R^e e R^f são independentemente $-H$ ou $-C_{1-6}$ alquila; compreendendo



- 10 reagir um composto de fórmula (XXIII) com fonte de bissulfito; em um solvente orgânico polar; para produzir o bissulfito correspondente, o composto de fórmula (XXVII);



- 15 e reagir o composto de fórmula (XXVII) com um composto de fórmula (XXIV); na presença de um agente redutor; na presença de uma base orgânica ou inorgânica; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, em que a fonte de bissulfito está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cer-

ca de um equivalente.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 12, em que o composto de fórmula (XXIV) está presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente.

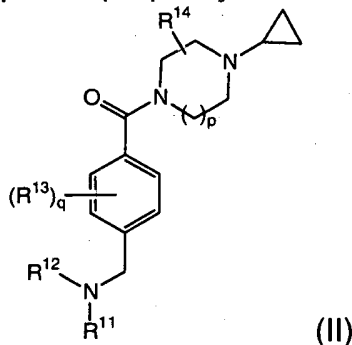
5 15. Processo, de acordo com a reivindicação 12, em que o composto de fórmula (XXIV) está presente em uma quantidade maior que cerca de 2 equivalentes e em que cerca de um equivalente do composto de fórmula (XXIV) age como a base orgânica ou inorgânica.

10 16. Processo, de acordo com a reivindicação 12, em que o composto de fórmula (XXVII) é isolado por filtração.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 12, também compreendendo reagir o composto de fórmula (II) para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (II).

15 18. Processo, de acordo com a reivindicação 12, em que p é 1; R^{14} é hidrogênio; q é 0; e R^{11} e R^{12} são empregados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados para formar 4-morfolinila.

19. Processo para a preparação de um composto de fórmula (II)



e enantiômeros, diastereômeros, hidratos, solvatos, e sais farmacologicamente aceitáveis, ésteres e amidas dos mesmos;

20 em que

p é um número inteiro selecionado a partir de 1 ou 2;

R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste em -H e -C₁₋₆alquila;

q é um número inteiro selecionado a partir de 0, 1 ou 2;

25 cada R^{13} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -OC₁₋₆alquila, e halo;

R^{11} é -H ou é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a ;

5 cada substituinte de R^a é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, flúor, -OH, -OC₁₋₆alquila, e -NR^bR^c;

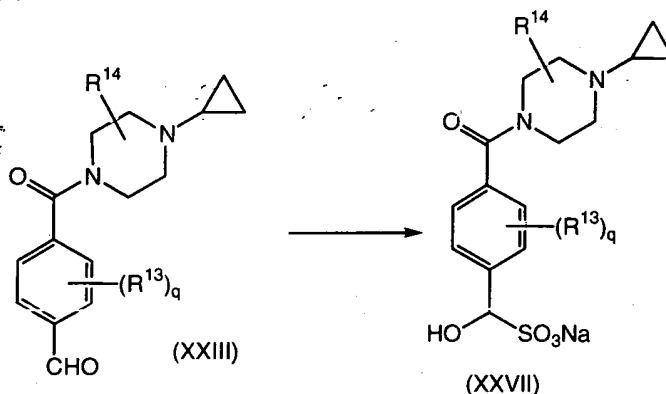
R^b e R^c são cada qual independentemente -H ou -C₁₋₆alquila, ou R^b e R^c empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros, o referido anel opcionalmente substituído com halo, -C₁₋₄alquila, -OH, ou -OC₁₋₆alquila;

R^{12} é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₆alquila, -C₃₋₈cicloalquila, e anel de heterocicloalquila de 4 a 8 membros; em que cada alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um, dois, ou três substituintes R^a ;

15 alternativamente, R^{11} e R^{12} empregados juntos com seu nitrogênio de ligação formam um anel de heterocicloalquila de 5 a 7 membros; em que o anel de heterocicloalquila é opcionalmente substituído com um, dois, ou três substituintes R^d ;

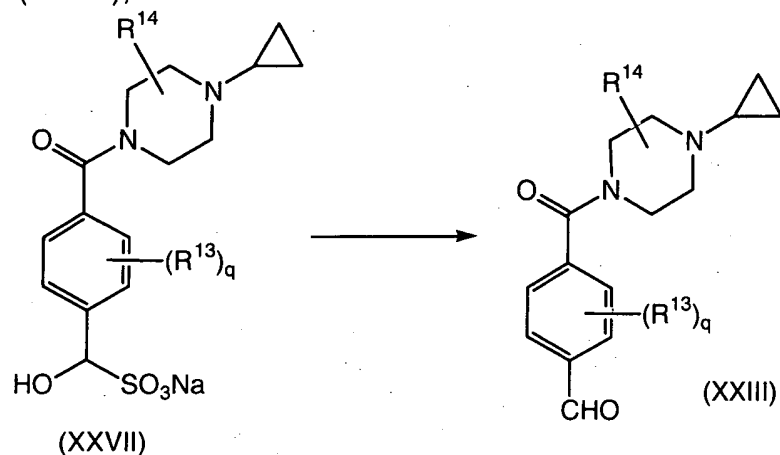
20 cada substituinte de R^d é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste em -C₁₋₄alquila, halo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OH, -OC₁₋₆alquila, -C₁₋₄alquilOH, e -NR^eR^f; em que R^e e R^f são independentemente -H ou -C₁₋₆alquila;

compreendendo

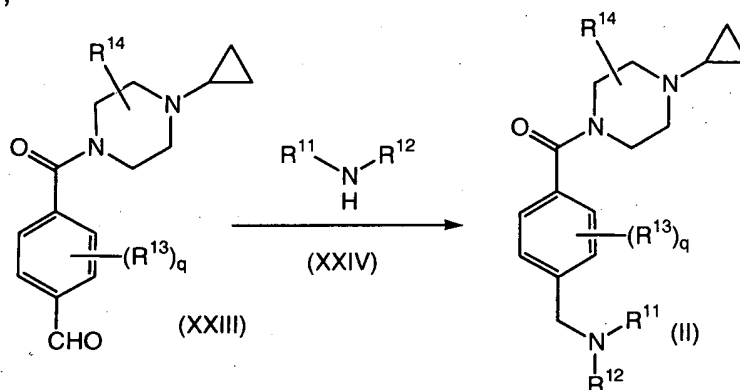


25 reagir um composto de fórmula (XXIII) com fonte de bissulfito; em um solvente orgânico polar; para produzir o bissulfito correspondente, o composto

de fórmula (XXVII);



reagir o composto de fórmula (XXVII) com uma base orgânica ou inorgânica; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII);



- 5 e reagir o composto de fórmula (XXIII) com um composto de fórmula (XXIV); na presença de um agente redutor; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

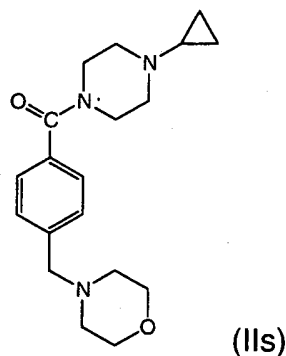
20. Processo, de acordo com a reivindicação 19, em que a base orgânica ou inorgânica está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 1 equivalente.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 19, em que o composto de fórmula (XXIV) está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de um equivalente; e em que o agente redutor está presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes.

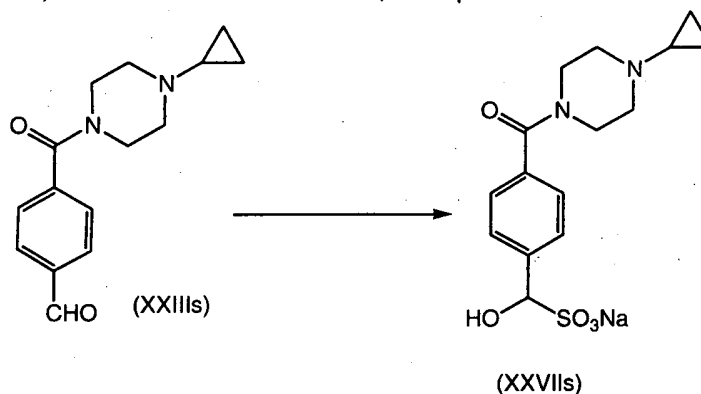
22. Processo, de acordo com a reivindicação 19, em que o composto de fórmula (XXVII) é isolado por filtração.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 19, também compreendendo reagir o composto de fórmula (II) para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (II).

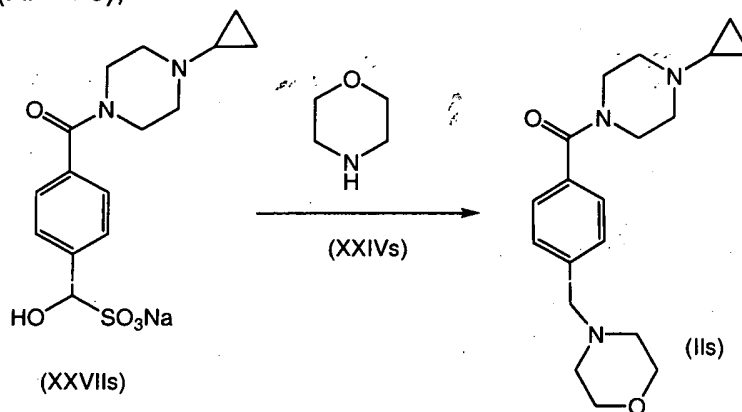
24. Processo para a preparação de um composto de fórmula (II)



ou um enantiômero, diastereômero, hidrato, solvato ou sal farmacologicamente aceitável, éster ou amida destes; compreendendo



reagir um composto de fórmula (XXIII) com fonte de bissulfito; em um solvente orgânico polar; para produzir o bissulfito correspondente, o composto de fórmula (XXVII);



e reagir o composto de fórmula (XXVII) com um composto de fórmula (XXIV); na presença de um agente redutor; na presença de uma base or-

gânica ou inorgânica; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (IIs).

25. Processo, de acordo com a reivindicação 24, em que a fonte de bissulfito está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de um equivalente.

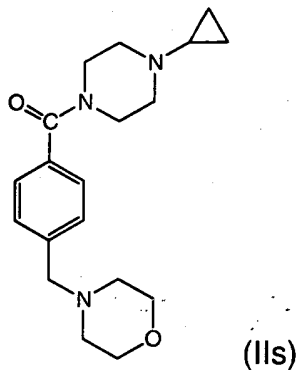
26. Processo, de acordo com a reivindicação 24, em que o composto de fórmula (XXIVs) está presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente.

27. Processo, de acordo com a reivindicação 24, em que o composto de fórmula (XXIVs) está presente em uma quantidade maior que cerca de 2 equivalentes e em que cerca de um equivalente do composto de fórmula (XXIVs) age como a base orgânica ou inorgânica.

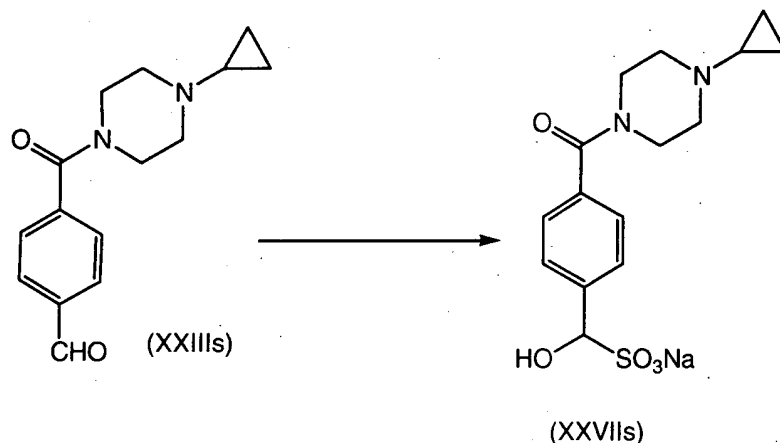
28. Processo, de acordo com a reivindicação 24, em que o composto de fórmula (XVIIIs) é isolado por filtração.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 24, também compreendendo reagir o composto de fórmula (IIs) para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (IIs).

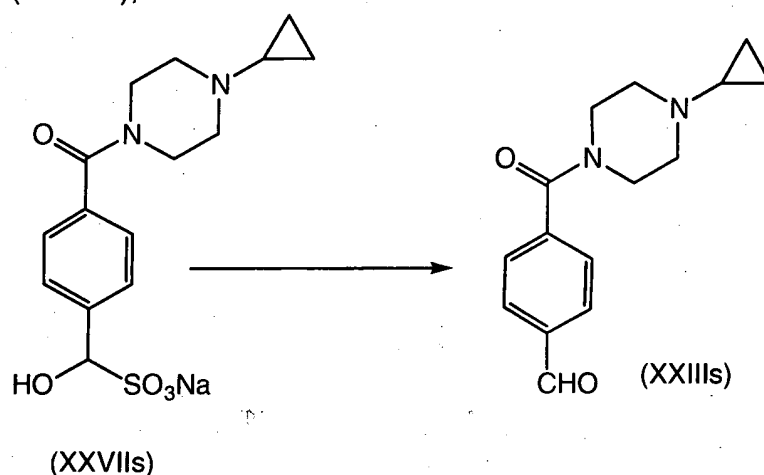
30. Processo para a preparação de um composto de fórmula (IIs)



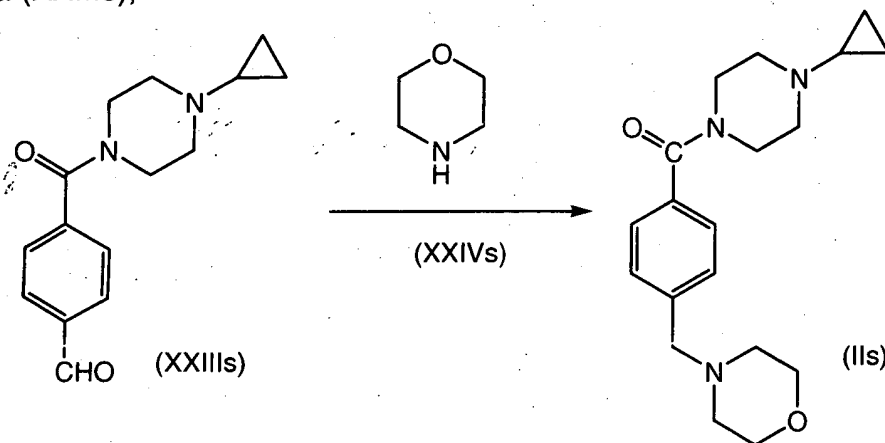
ou um enantiômero, diastereômero, hidrato, solvato ou sal farmacologicamente aceitável, éster ou amida dos mesmos; compreendendo



reagir um composto de fórmula (XXIII)s com fonte de bissulfito; em um solvente orgânico polar; para produzir o bissulfito correspondente, o composto de fórmula (XXVII)s;



5 reagir o composto de fórmula (XXVII)s com uma base orgânica ou inorgânica; em um solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII)s;



e reagir o composto de fórmula (XXIII) com um composto de fórmula (XXIV); na presença de um agente redutor; em um solvente orgânico; para produzir

o composto correspondente de fórmula (II).

31. Processo, de acordo com a reivindicação 30, em que a base orgânica ou inorgânica está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 1 equivalente.

5 32. Processo, de acordo com a reivindicação 30, em que o composto de fórmula (XXIVs) está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de um equivalente; e em que o agente redutor está presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes.

10 33. Processo, de acordo com a reivindicação 30, em que o composto de fórmula (XXVIIs) é isolado por filtração.

34. Processo, de acordo com a reivindicação 30, também compreendendo reagir o composto de fórmula (IIs) para produzir o sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (IIs).

PI 0618076-0

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPIL-AMIDA".

5 A presente invenção refere-se a novos processos para a preparação de derivados de ciclopropil-amida, úteis para o tratamento de distúrbios e condições mediados pelo receptor de histamina.