



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

(21) **PI0612138-1 A2**

(22) Data de Depósito: 15/06/2006
(43) Data da Publicação: 19/10/2010
(RPI 2076)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/12
C07D 235/14

(54) Título: **PROCESSOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ÉTER AMINOCICLOEXÍLICOS**

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2005 US 60/690,989, 07/12/2005 US 60/748,248, 07/12/2005 US 60/748,248, 15/06/2005 US 60/690,989

(73) Titular(es): Cardiome Pharma CORP

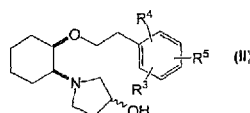
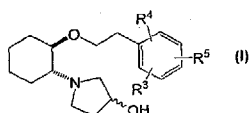
(72) Inventor(es): Bertrand M.C.P, Doug Ta Hung Chou, Grace Jung, James Gee Ken Yee

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006023668 de 15/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/138673 de 28/12/2006

(57) Resumo: PROCESSOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ÉTER AMINOCICLOEXÍLICOS. Essa invenção é direcionada para a síntese estereosseletiva dos compostos de fórmula (I) ou de fórmula (II) ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicamento deste farmacologicamente aceitáveis; em que R³, R⁴ e R⁵ são aqui definidos. Compostos de fórmula (I) e de fórmula (II) são conhecidos por serem úteis no tratamento de arritmias.



"PROCESSOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DE
COMPOSTOS ÉTER AMINOCICLOEXÍLICOS"

Referência cruzada a pedidos relacionados

Esse pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. §
5 119 (e) do Pedido de Patente Provisório Americano No.
60/748.248, requerido em 7 de dezembro de 2005, e do Pedido
de Patente Provisório Americano No. 60/690.989, requerido em
15 de junho de 2005. Esses pedidos provisórios são aqui
incorporados por referência nas suas totalidades.

10 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção é geralmente direcionada para
um método para o preparo estereosseletivo de compostos de
éter aminocicloexílicos, tais como compostos éter trans-
(1R,2R)-aminocicloexílicos e/ou compostos éter trans-(1S,2S)
15 -aminocicloexílicos, assim como vários intermediários,
substratos e estereoisômeros envolvidos. Além disso, a
presente invenção é direcionada para um método para o
preparo estereosseletivo de compostos de éter amino-
cicloexílicos tais como compostos de éter cis(1R,2S)-
20 aminocicloexílicos e/ou compostos éter cis-(1S,2R)-
aminocicloexílicos. Os compostos preparados pelos métodos da
presente invenção são úteis para tratar condições ou
distúrbios médicos incluindo, por exemplo, arritmia
cardíaca, tal como arritmia atrial e arritmia ventricular.

25 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Arritmia é uma variação do ritmo normal da batida
cardíaca e, geralmente, representa o produto final da
estrutura, quantidade ou função do canal iônico anormal.

Tanto as arritmias atriais quanto as arritmias ventriculares são conhecidas. A principal causa de fatalidades resultantes de arritmias cardíacas é o subtipo de arritmias ventriculares conhecido como fibrilação ventricular (VF). Estimativas conservadoras indicam que, somente nos Estados Unidos, a cada ano mais de um milhão de americanos terão um ataque coronariano novo ou recorrente (definido como enfarte do miocárdio ou doença cardíaca coronariana fatal). Cerca de 650.000 desses indivíduos será o primeiro ataque cardíaco e 450.000 desses serão ataques recorrentes. Cerca de um terço das pessoas que experimenta esses ataques morrerá como resultado. Pelo menos 250.000 indivíduos por ano morrem de doença cardíaca coronariana dentro de 1 hora do começo dos sintomas e antes deles alcançarem auxílio médico adequado. Essas são mortes súbitas causadas por parada cardíaca, geralmente resultante de fibrilação ventricular.

Fibrilação atrial (AF) é a arritmia mais comum vista na prática clínica e é uma causa de morbidade em muitos indivíduos (Pritchett E. L., N. Engl. J. Med. 327(14):1031 1º de outubro de 1992, discussão 1031-2; Kannel e Wolf, Am. Heart J. 123(1):264-7 de janeiro de 1992). Sua prevalência é provável de aumentar conforme a população envelhece e é estimado que 3 - 5% dos pacientes com mais de 60 anos tenham AF (Kannel W.B., Abbot R.D., Savage D.D., McNamara P.M., N. Engl. J. Med. 306(17): 1018-22, 1982; Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B. Stroke. 22(8):983-8, 1991). Enquanto AF é raramente fatal, ela pode dificultar a função cardíaca e é uma causa principal de apoplexia (Hinton R. C,

Kistler J.P., Fallon J.T., Friedlich A.L., Fisher C.M., American Journal of Cardiology 40(4):509-13, 1977; Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B., Archives of Internal Medicine 147(9): 1561-4, 1987; Wolf P.A., Abbot R.D., Kannel W.B.
5 Stroke. 22(8):983-8, 1991; Cabin H.S., Clubb K.S., Hall C., Perlmutter R.A., Feinstein A.R., American Journal of Cardiology 65(16):1112-6, 1990).

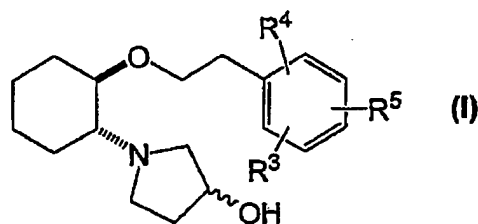
Os Pedidos de Patente Publicados PCT WO 99/50225 e WO 2004/099137 e a Patente Americana No. 7.057.053 revelam
10 compostos de éter aminocicloexílicos como sendo úteis no tratamento de arritmias. Alguns dos compostos revelados nesse ponto foram descobertos como sendo particularmente eficazes no tratamento e/ou prevenção de AF. Entretanto, os métodos sintéticos descritos nesses pedidos de patente e
15 patentes e em outros lugares foram não-estereosseletivos e levaram a uma mistura de estereoisômeros. Como compostos farmacêuticos ativos, é geralmente desejável que moléculas de fármaco estejam numa forma substancialmente estereoisomericamente pura. Pode não ser praticável ou barato se o
20 correto estereoisômero tiver que ser isolado de uma mistura de estereoisômeros depois de uma síntese com múltiplos passos. Conseqüentemente, permanece uma necessidade na técnica por desenvolver um método para o preparo de compostos de éter trans-aminocicloexílicos substancialmente
25 estereoisomericamente puros.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada para a síntese estereosseletiva de certos compostos de éter aminocicloexí-

licos e novos intermediários preparados nesse ponto. A presente invenção também é direcionada para compostos de éter aminocicloexilicos específicos.

Em concordância, em um aspecto, essa invenção é direcionada a um método para fazer compostos de fórmula (I):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicação ou sal farmaceuticamente aceitável seu; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

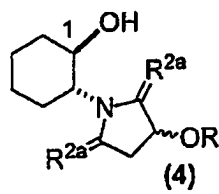
em que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$ (preferivelmente R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo); e

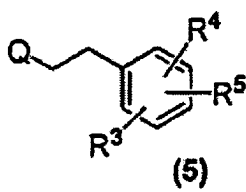
R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cujo método compreende:

a) a reação de um composto de fórmula (4):

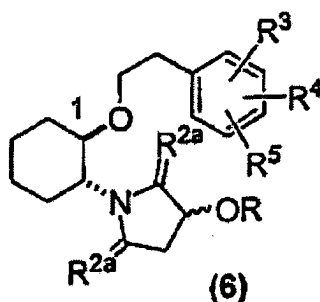


em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} no composto de fórmula (4) é O, e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, com um composto de fórmula (5):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima e Q

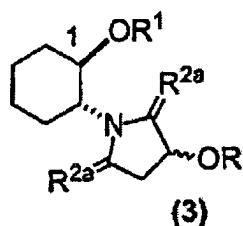
5 é um grupo de saída, para formar um composto de fórmula (6):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima, sob condições adequadas de forma que na reação do composto de fórmula (4) com o
10 composto de fórmula (5), a configuração relativa trans do grupo hidroxil no carbono na posição 1 do composto de fórmula (4) é retida no carbono na posição 1 do composto de fórmula (6);

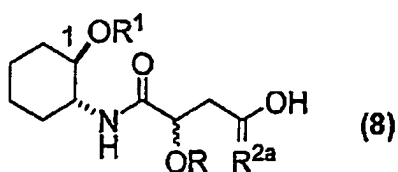
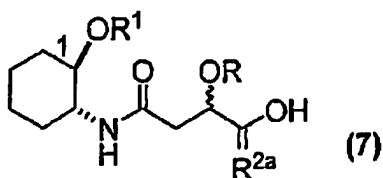
b) a redução do composto de fórmula (6) sob
15 condições adequadas para formar um composto de fórmula (I).

Esse método pode ainda compreender um passo de desproteção antes da reação de um composto de fórmula (4) com um composto de fórmula (5), em que o passo de desproteção compreende o tratamento de um composto de
5 fórmula (3):



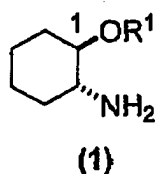
em que cada R^{2a} é O ou H_2 , onde pelo menos um R^{2a} é O, R^1 é um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente um grupo benzil opcionalmente substituído) e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), para adequar as condições de desproteção para formar um
10 composto de fórmula (4) conforme estabelecido acima.

Esse método pode ainda compreender um passo de ciclização para formar um composto de fórmula (3), em que o passo de ciclização compreende a reação de um composto de
15 fórmula (7) ou de um composto de fórmula (8) ou uma mistura de um composto de fórmula (7) e um composto de fórmula (8):

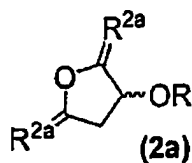


em que cada R^1 é independentemente um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente um grupo benzil opcionalmente substituído), cada R^{2a} é O ou H_2 , e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (3) conforme estabelecido acima.

Esse método pode ainda compreender um passo de condensação para formar um composto de fórmula (7) ou um composto de fórmula (8) ou uma mistura de um composto de fórmula (7) e um composto de fórmula (8), em que o passo de condensação compreende a reação de um composto de fórmula (1):



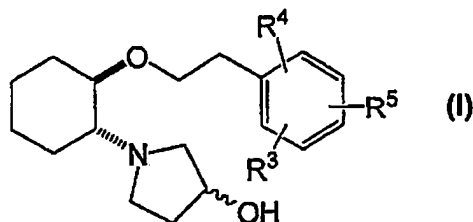
onde R^1 é um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente um grupo benzil opcionalmente substituído) com um composto de fórmula (2a):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} no composto de fórmula (2a) é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (7) ou o composto de fórmula (8) ou a mistura de um composto de um

composto de fórmula (7) e de um composto de fórmula (8) conforme estabelecido acima.

Em outro aspecto, essa invenção é direcionada a um método para fazer compostos de fórmula (I):



5 ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicação ou sal farmacêuticamente aceitável seu; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

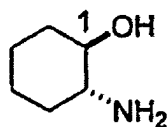
em que:

10 R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanossulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-CHF_2$, $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcoxicarbonil C_2-C_7 , tioalquil
15 C_1-C_6 , aril ou $-N(R_6)R_7$ (preferivelmente R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C_1-C_6 ; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo); e

R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente
20 selecionado de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C_1-C_6 ;

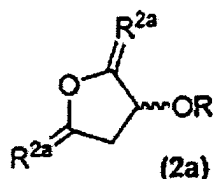
cujo método compreende o seguinte:

a) a reação de um composto de fórmula (1a):



(1a) ,

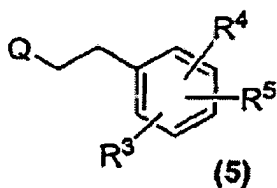
com um composto de fórmula (2a):



(2a) ,

sob condições de condensação adequadas para formar um produto;

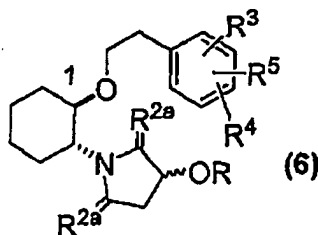
b) a reação do produto de a) com um composto de
5 fórmula (5):



(5) ,

em que Q é um grupo de saída e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima, sob condições de acoplamento de éter adequadas para formar um produto;

c) a reação do produto de b) sob condições de
10 ciclização adequadas para formar um composto de fórmula (6):



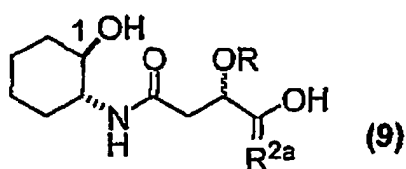
(6)

em que cada R^{2a} é O ou H₂ onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio

(preferivelmente acil C_2-C_5) e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima; e

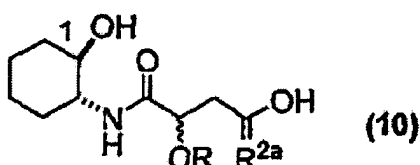
d) a redução do composto de fórmula (6) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (I),
5 conforme estabelecido acima.

O produto do passo a) acima pode compreender um composto de fórmula (9), um composto de fórmula (10) ou uma mistura de um composto de fórmula (9) e de um composto de fórmula (10):



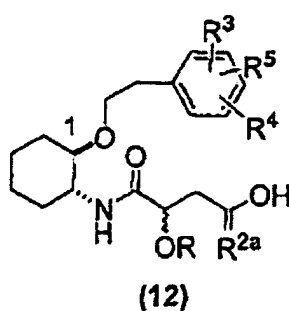
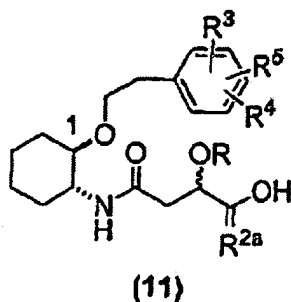
10

ou



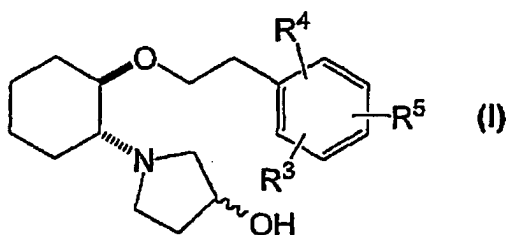
onde cada R^{2a} é O ou H_2 e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5).

O produto do passo b) acima pode compreender um composto de fórmula (11), um composto de fórmula (12) ou uma
15 mistura de um composto de fórmula (11) e de um composto de fórmula (12):



onde cada R^{2a} é O ou H_2 , R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima.

Em outro aspecto, essa invenção é direcionada para
5 um método para fazer compostos de fórmula (I):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicação ou sal farmacêuticamente aceitável seu; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

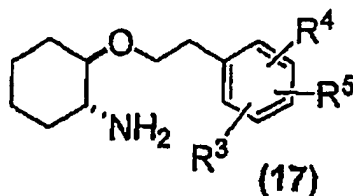
10 em que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanossulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-CHF_2$, $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcoxicarbonil C_2-C_7 , tioalquil C_1-C_6 , aril ou $-N(R_6)R_7$ (preferivelmente R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C_1-C_6 ; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo); e

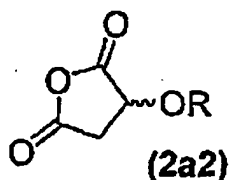
20 R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C_1-C_6 ;

cujo método compreende:

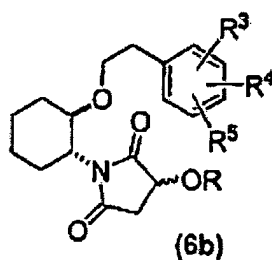
a) a reação de um composto de fórmula (17):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima, com um composto de fórmula (2a2):



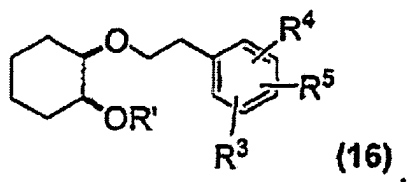
em que R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), sob condições de condensação adequadas para formar um composto de fórmula (6b):



em que R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente um grupo benzil opcionalmente substituído) e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima; e

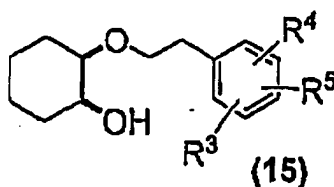
b) a redução do composto de fórmula (6b) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (I), conforme estabelecido acima.

Esse método pode ainda compreender um passo de deslocamento nucleofílico para formar o composto de fórmula (17), em que o passo de deslocamento nucleofílico compreende o tratamento de um composto de fórmula (16):



5 em que -OR' é um grupo de saída ativado (preferi-
velmente alquilsulfonato opcionalmente substituído ou
arilsulfonato opcionalmente substituído) e R³, R⁴ e R⁵ são
conforme é definido acima, com uma azida sob condições de
deslocamento nucleofílico adequadas e subsequente redução
10 para formar um composto de fórmula (17) conforme estabele-
cido acima.

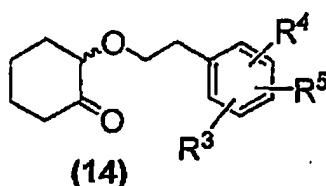
Esse método pode ainda compreender um passo de
preparação para formar o composto de fórmula (16) em que o
passo de preparação compreende o passo de reação de um
15 composto de fórmula (15):



em que R³, R⁴ e R⁵ são conforme descrito acima, com
um agente ativador (preferivelmente um haleto de alquil-
sulfonil opcionalmente substituído ou um haleto de aril-
sulfonil opcionalmente substituído) sob condições adequadas

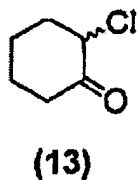
para formar o composto de fórmula (16) conforme estabelecido acima.

Esse método pode ainda compreender um passo de redução assimétrica para formar o composto (15), em que o
5 passo de redução assimétrica compreende o tratamento de um composto de fórmula (14):

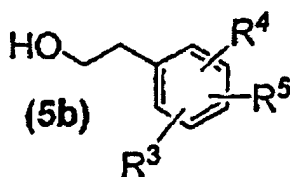


em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima,
sob condições de redução/hidrogenação assimétricas para
formar o composto de fórmula (15) conforme estabelecido
10 acima.

Esse método pode ainda compreender um passo de
eterificação para formar um composto de fórmula (14), em que
o passo de eterificação compreende o tratamento de um
composto de fórmula (13):

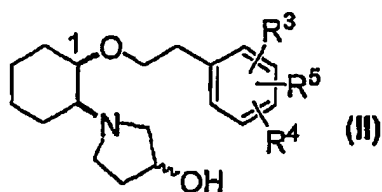


15 com um composto de fórmula (5b):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima, sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (14), conforme estabelecido acima.

Em outro aspecto, essa invenção é direcionada a um método de fazer compostos de fórmula (II):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicação ou sal farmacêuticamente aceitável seu; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

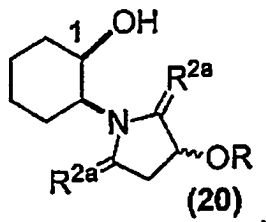
em que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$ (preferivelmente R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$); com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo); e

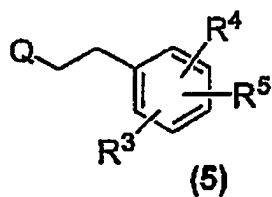
R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cujo método compreende:

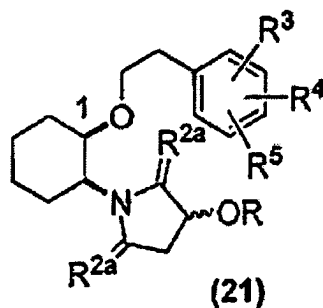
a) a reação de um composto de fórmula (20):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} no composto de fórmula (20) é O, e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), com
5 um composto de fórmula (5):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima e Q é um grupo de saída, para formar um composto de fórmula (21):

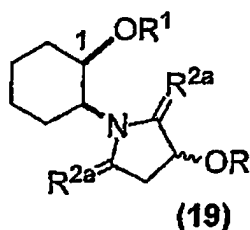


em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é
10 O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima, sob condições adequadas de forma que na reação do composto de fórmula (20) com o

composto de fórmula (5), a configuração relativa trans do grupo hidroxil no carbono na posição 1 do composto de fórmula (20) é retida no carbono na posição 1 do composto de fórmula (21);

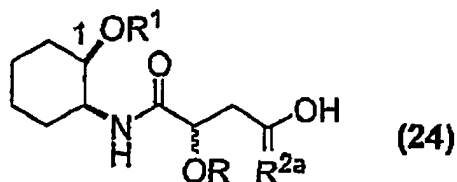
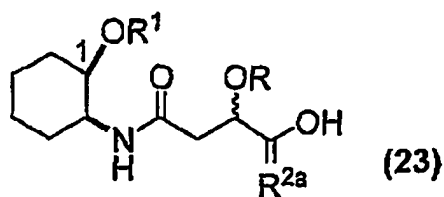
- 5 b) a redução do composto de fórmula (21) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II).

Esse método pode ainda compreender um passo de desproteção antes da reação de um composto de fórmula (20) com um composto de fórmula (5), em que o passo de desproteção compreende o tratamento de um composto de
10 fórmula (19):



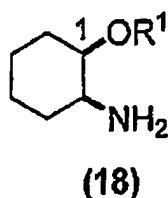
em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R^1 é um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente um grupo benzil opcionalmente substituído) e R é H, acil C_2-C_5
15 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5) para condições de desproteção adequadas para formar um composto de fórmula (20) conforme estabelecido acima.

Esse método pode ainda compreender um passo de ciclização para formar um composto de fórmula (19), em que o
20 passo de ciclização compreende a reação de um composto de fórmula (23) ou de um composto de fórmula (24) ou uma mistura de um composto de fórmula (23) e de um composto de fórmula (24):

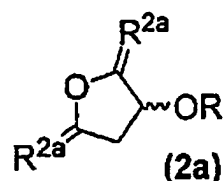


em que cada R^1 é independentemente um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente um grupo benzil opcionalmente substituído), cada R^{2a} é O ou H_2 e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (19) conforme estabelecido acima.

Esse método pode ainda compreender um passo de condensação para formar um composto de fórmula (23) ou um composto de fórmula (24) ou uma mistura de um composto de fórmula (23) e de um composto de fórmula (24), em que o passo de condensação compreende a reação de um composto de fórmula (18):

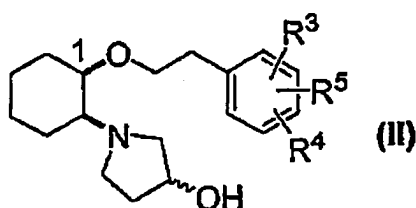


onde R^1 é um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente, um grupo benzil opcionalmente substituído) com um composto de fórmula (2a):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C_2-C_5), sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (23) ou o composto de fórmula (24) ou a mistura de um composto de fórmula (23) e de um composto de fórmula (24) conforme estabelecido acima.

Em outro aspecto, essa invenção é direcionada a um método para fazer compostos de fórmula (II):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicação ou sal farmaceuticamente aceitável seu; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

em que:

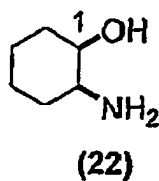
R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-CHF_2$, $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcoxicarbonil C_2-C_7 , tioalquil C_1-C_6 , aril ou $-N(R_6)R_7$ (preferivelmente R^3 , R^4 e R^5 são

independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C₁-C₆); com a condição de que R³, R⁴ e R⁵ não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo); e

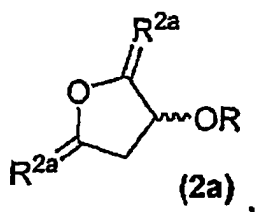
R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C₁-C₆;

cujo método compreende o seguinte:

a) a reação de um composto de fórmula (22):

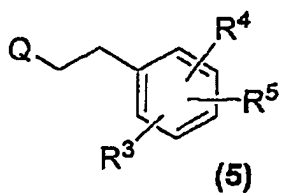


com um composto de fórmula (2a):



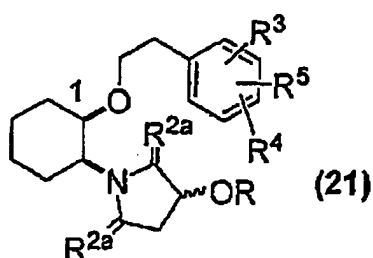
10 sob condições de condensação adequadas para formar um produto;

b) a reação do produto de a) com um composto de fórmula (5):



em que Q é um grupo de saída e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima, sob condições de acoplamento de éter adequadas para formar um produto;

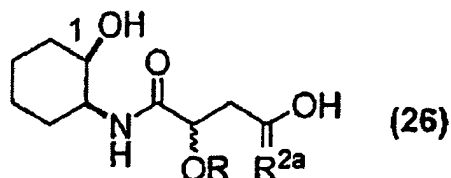
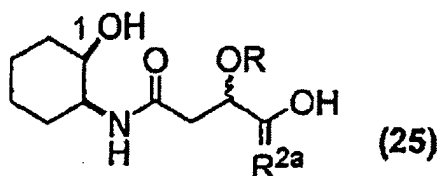
c) a reação do produto de b) sob condições de ciclização adequadas para formar um composto de fórmula (21):



em que cada R^{2a} é O ou H₂, R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C₂-C₅) e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima; e

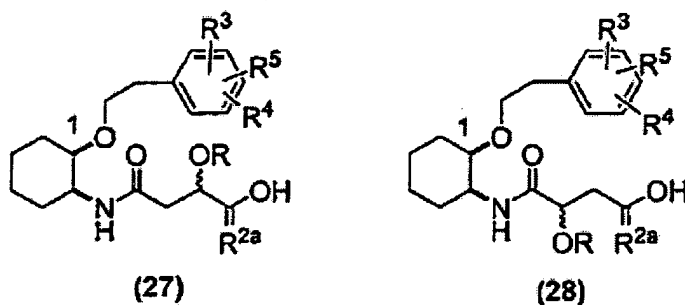
d) a redução do composto de fórmula (21) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II), conforme estabelecido acima.

O produto do passo a) acima pode compreender um composto de fórmula (25), um composto de fórmula (26) ou uma mistura de um composto de fórmula (25) e de um composto de fórmula (26):



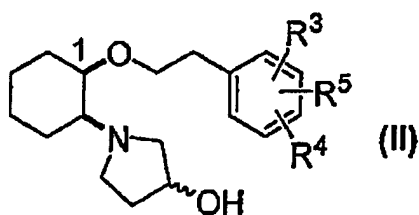
onde cada R^{2a} é O ou H_2 e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio.

O produto do passo b) acima pode compreender um composto de fórmula (27), um composto de fórmula (28) ou uma
5 mistura de um composto de fórmula (27) e de um composto de fórmula (28):



onde cada R^{2a} é O ou H_2 , R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima.

10 Em outro aspecto, essa invenção é direcionada a um método para fazer compostos de fórmula (II):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedica-
15 mento ou sal farmacêuticamente aceitável seu, como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

em que:

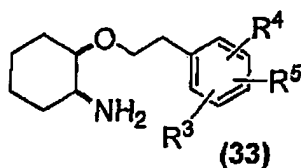
R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanos-

sulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxycarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$ (preferivelmente R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$); com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo); e

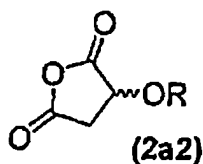
R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cujo método compreende o seguinte:

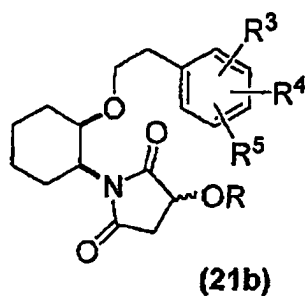
a) a reação de um composto de fórmula (33):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima, com um composto de fórmula (2a2):



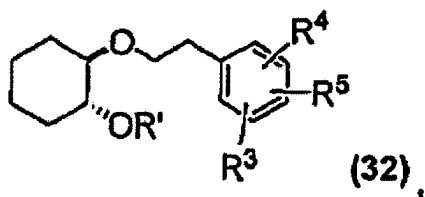
em que R é H , acil $\text{C}_2\text{-C}_5$ ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil $\text{C}_2\text{-C}_5$), sob condições de condensação adequadas para formar um composto de fórmula (21b):



em que R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio (preferivelmente acil C₂-C₅) e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima; e

b) redução do composto de fórmula (6b) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II), conforme estabelecido acima.

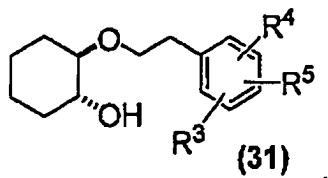
Esse método pode compreender um passo de deslocamento nucleofílico para formar o composto de fórmula (33), em que o passo de deslocamento nucleofílico compreende o tratamento de um composto de fórmula (32):



em que -OR' é um grupo de saída ativado (preferivelmente um alquilsulfonato opcionalmente substituído ou um arilsulfonato opcionalmente substituído) e R³, R⁴ e R⁵ são conforme é definido acima, com uma azida sob condição de deslocamento nucleofílico adequada e subsequente condição de redução adequada para formar um composto de fórmula (33) conforme estabelecido acima.

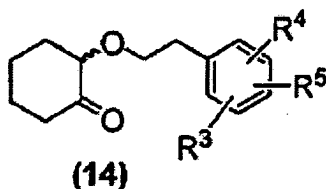
Esse método pode ainda compreender a reação de um

composto de fórmula (31):



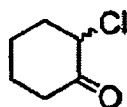
em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é descrito acima, com um agente ativante (preferivelmente um haleto de alquilsulfonil opcionalmente substituído ou um haleto de arilsulfonil opcionalmente substituído) sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (32) conforme estabelecido acima.

Esse método pode compreender ainda um passo de redução para formar um composto (31), em que o passo de redução compreende o tratamento de um composto de fórmula (14):



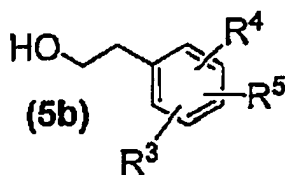
em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima, sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (31) conforme é estabelecido acima.

Esse método pode compreender ainda um passo de eterificação para formar um composto de fórmula (14), em que o passo de eterificação compreende o tratamento de um composto de fórmula (13):



(13)

com um composto de fórmula (5b):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima, sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (14) conforme estabelecido acima.

5 Todos os métodos acima podem compreender ainda a formação de um sal de adição de ácido de um composto de fórmula (I) ou de um composto de fórmula (II).

Em outro aspecto, essa invenção é direcionada a intermediários e compostos preparados pelos métodos aqui
10 revelados.

Em outro aspecto, essa invenção é direcionada aos compostos de fórmula (I).

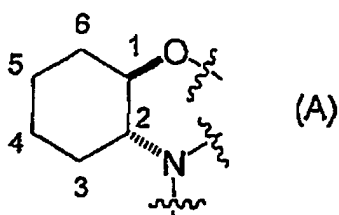
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Conforme notado acima, a presente invenção é
15 direcionada aos métodos de fazer compostos estereossele-
tivamente de fórmula (I) e de fórmula (II), conforme é estabelecido acima no Sumário da Invenção.

Um entendimento da presente invenção pode ser ajudado pela referência às seguintes definições e à
20 explicação das convenções aqui usadas:

Os compostos de fórmula (I) têm um átomo de oxigênio de éter na posição 1 de um anel de cicloexano, e um átomo de nitrogênio amina na posição 2 do anel de cicloexano, com outras posições numeradas na ordem correspondente

5 conforme mostrado abaixo na Estrutura (A):



As ligações do anel cicloexano nos átomos de 1-oxigênio e 2-nitrogênio na fórmula acima são dispostas na relação trans. Conseqüentemente, a estereoquímica dos substituintes éter e amino do anel cicloexano é (R,R)-trans

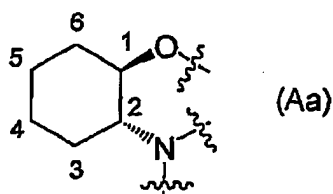
10 ou (S,S)-trans para os estereoisômeros trans dos compostos de fórmula (I).

Seguindo a prática da descrição da literatura química padrão e conforme usado nessa especificação, uma ligação completamente sólida, conforme ilustrado acima na

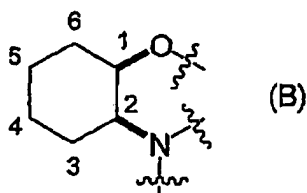
15 Estrutura (A), e uma ligação completamente tracejada, conforme ilustrado acima na Estrutura (A), significam que os substituintes, nesse caso os substituintes amino e éter, estão numa configuração trans em relação ao plano do anel cicloexano.

20 Seguindo a prática da descrição da literatura química padrão e conforme usado nessa especificação, uma ligação em cunha completa, conforme ilustrado abaixo na estrutura (Aa), significa que o substituinte ligado ao anel

cicloexano por essa ligação, nesse caso o substituinte éter, está acima do plano do anel cicloexano conforme ilustrado na página numa representação bidimensional, e uma ligação em cunha tracejada, conforme ilustrado abaixo na Estrutura 5 (Aa), significa que o substituinte ligado ao anel cicloexano por essa ligação, nesse caso o substituinte amino, está abaixo do plano do anel cicloexano conforme mostrado na página numa representação bidimensional;



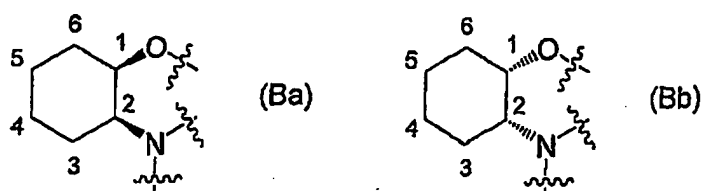
Os compostos de fórmula (II) têm um átomo de oxigênio de éter na posição 1 de um anel cicloexano, e um átomo de nitrogênio amino na posição 2 do anel cicloexano, com outras posições numeradas na ordem correspondente conforme mostrado abaixo na Estrutura (B):



As ligações do anel cicloexano para os átomos de 1-oxigênio e 2-nitrogênio, na fórmula acima, estão dispostas na relação cis. Conseqüentemente, a estereoquímica dos substituintes éter e amino do anel cicloexano é (R,S)-cis ou (S,R)-cis para os estereoisômeros cis dos compostos de fórmula (II).

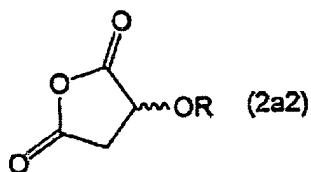
Seguindo a prática da descrição da literatura química padrão e conforme usado nessa especificação, duas ligações completas sólidas, conforme ilustrado acima na Estrutura (B), significa que os substituintes, nesse caso os substituintes éter e amino, estão numa configuração cis em relação ao plano do anel cicloexano.

Seguindo a prática da descrição da literatura química padrão e conforme usado nessa especificação, uma ligação em cunha completa, conforme ilustrado abaixo na Estrutura (Ba), significa que o substituinte ligado ao anel cicloexano por essa ligação, nesse caso o substituinte amino e éter, está acima do plano do anel cicloexano conforme ilustrado na página numa representação bidimensional, e uma ligação em cunha tracejada, conforme ilustrado abaixo na Estrutura (Bb), significa que o substituinte ligado ao anel cicloexano por essa ligação, nesse caso o substituinte amino e éter, está abaixo do plano do anel cicloexano conforme mostrado na página numa representação bidimensional;

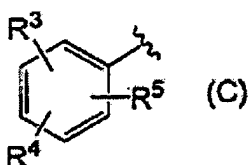


20

Seguindo a prática da descrição da literatura química padrão, e conforme usado nessa especificação, uma ligação ondulante, conforme ilustrado abaixo no composto de fórmula (2a2), indica que o substituinte, nesse caso o substituinte -OR, está ou abaixo do plano do anel cicloexano ou acima do plano do anel cicloexano:



Nas fórmulas aqui representadas, uma ligação para um substituinte e/ou uma ligação que ligue um fragmento molecular ao restante de um composto pode ser mostrada como cruzando uma ou mais ligações numa estrutura do anel. Isso indica que a ligação pode estar ligada a qualquer um dos átomos que constitui a estrutura do anel, contanto que um átomo de hidrogênio possa, por outro lado, estar presente naquele átomo. Onde nenhum substituinte(s) particular(es) é/são identificado(s) para uma posição particular na estrutura, então hidrogênio(s) está/estão presente(s) naquela posição. Por exemplo, compostos de fórmula (I) contêm o grupo (C):



onde o grupo (C) é tencionado a englobar grupos em que qualquer átomo do anel que poderia, de outra maneira, ser substituído com hidrogênio, pode em vez disso ser substituído com qualquer um de R^3 , R^4 e R^5 , com a condição de que cada um de R^3 , R^4 e R^5 aparece uma vez e somente uma vez no anel. Átomos do anel que não são substituídos com qualquer um de R^3 , R^4 ou R^5 são substituídos com hidrogênio.

Os compostos da presente invenção contêm pelo menos dois átomos de carbono assimétricos e, dessa forma,

existem como enantiômeros e diastereoisômeros. Para a presente invenção, as palavras diastereômero e diastereoisômero e termos relacionados são equivalentes e intercambiáveis. A não ser que seja indicado de outra forma, a presente invenção inclui todas as formas enantioméricas e diastereoisoméricas dos compostos de éter aminocicloexílico de fórmula (I) e dos compostos de fórmula (II). Estereoisômeros puros, misturas de enantiômeros e/ou diastereoisômeros, e misturas de diferentes compostos da invenção estão incluídas na presente invenção. Dessa forma, compostos de fórmula (I) e compostos de fórmula (II) podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas ou diastereoisoméricas e como diastereoisômeros individuais, ou enantiômeros, a não ser que um estereoisômero enantiômero ou diastereoisômero específico seja identificado, com todas as formas isoméricas sendo incluídas na presente invenção. Para a presente invenção, um racemato, mistura diastereoisomérica ou racêmica não contém uma mistura 50:50 de estereoisômeros somente. Outras misturas enantiomericamente ou diastereomericamente enriquecidas de proporções variadas de estereoisômeros são também contempladas. A não ser que seja notado de outra forma, a frase "estereoisomericamente substancialmente puro" geralmente se refere àqueles átomos de carbono assimétricos que são descritos ou ilustrados nas fórmulas estruturais para aquele composto.

A definição de pureza estereoisomérica (ou pureza ótica ou pureza quirál) e a terminologia relacionada e seus métodos de determinação (por exemplo, rotação ótica,

dicroísmo circular, etc) são bem conhecidas na técnica (ver, por exemplo, E. L. Eliel e S. H. Wilen, em *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1994; e referências citadas nesse ponto). A frase "estereoisomericamente substancialmente puro" geralmente se refere ao

5 enriquecimento de um dos estereoisômeros (por exemplo, enantiômeros ou diastereoisômeros) em relação a outros estereoisômeros numa amostra, levando ao enriquecimento quiral e a um aumento na atividade da rotação ótica da amostra.

10 Enantiômero é um de um par de espécies moleculares que são imagens especulares uma da outra e não sobreponíveis. Eles são estereoisômeros "de imagem especular". Diastereoisômeros geralmente se referem à estereoisômeros não relacionados como imagens especulares. Excesso enantiomérico (ee) e

15 excesso diastereoisomérico (de) são termos geralmente usados para se referir à pureza estereoisomérica (ou pureza ótica ou pureza quiral) de uma amostra do composto de interesse. Suas definições e métodos de determinação são bem conhecidos na técnica e podem ser encontrados, por exemplo, em E. L.

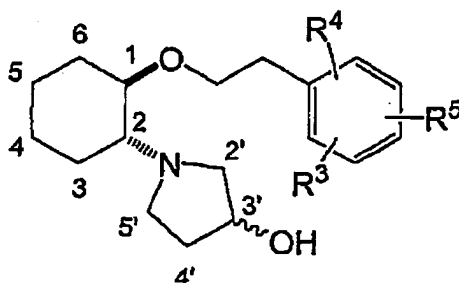
20 Eliel e S. H. Wilen, em *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1994; e em referências citadas nesse ponto. "Fazendo estereosseletivamente" se refere ao preparo do composto com um excesso enantiomérico (ee) ou excesso diastereoisomérico (de).

25 Para a presente invenção, excesso enantiomérico (ee) ou excesso diastereoisomérico (de) na faixa de cerca de 50% até cerca de 100% é contemplado. Uma faixa preferida de excesso enantiomérico (ee) ou de excesso diastereoisomérico

(de) é de cerca de 60% até cerca de 100%. Outra faixa preferida de excesso enantiomérico (ee) ou de excesso diastereoisomérico (de) é de cerca de 70% até cerca de 100%. Uma faixa mais preferida de excesso enantiomérico (ee) ou de
5 excesso diastereoisomérico (de) é de cerca de 80% até cerca de 100%. Outra faixa mais preferida de excesso enantiomérico (ee) ou de excesso diastereoisomérico (de) é de cerca de 85% até cerca de 100%. Uma faixa ainda mais preferida de excesso enantiomérico (ee) ou de excesso diastereoisomérico (de) é de
10 cerca de 90% até cerca de 100%. Outra faixa ainda mais preferida de excesso enantiomérico (ee) ou de excesso diastereoisomérico (de) é de cerca de 95% até cerca de 100%. É entendido que a frase "cerca de 50% até cerca de 100%" inclui, mas não está limitada, a todos os possíveis números
15 de porcentagem e frações de um número de 50% a 100%. Semelhantemente, a frase "cerca de 60% até cerca de 100%" inclui, mas não está limitada, a todos os possíveis números de porcentagem e frações de um número de 60% a 100%; a frase "cerca de 70% até cerca de 100%" inclui, mas não está
20 limitada, a todos os possíveis números de porcentagem e frações de um número de 70% a 100%; a frase "cerca de 80% até cerca de 100%" inclui, mas não está limitada, a todos os possíveis números de porcentagem e frações de um número de 80% a 100%; a frase "cerca de 85% até cerca de 100%" inclui,
25 mas não está limitada, a todos os possíveis números de porcentagem e frações de um número de 85% a 100%; a frase "cerca de 90% até cerca de 100%" inclui, mas não está limitada, a todos os possíveis números de porcentagem e

frações de um número de 90% a 100%; a frase "cerca de 95% até cerca de 100%" inclui, mas não está limitada, a todos os possíveis números de porcentagem e frações de um número de 95% a 100%;

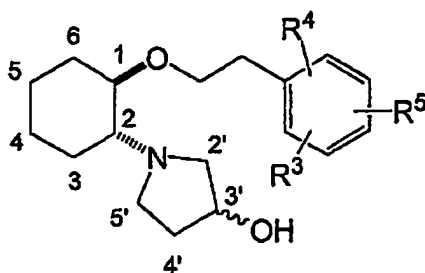
5 Como um exemplo, e de nenhuma forma limitando a generalidade do acima, um composto designado com a seguinte fórmula:



inclui pelo menos três centros quirais (o carbono cicloexil ligado ao oxigênio na posição 1, o carbono cicloexil ligado ao nitrogênio na posição 2, e o carbono pirrolidinil ligado ao oxigênio na posição 3') e conseqüentemente, tem pelo menos quatro estereoisômeros trans separados, os quais são (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(fenetóxi R³-, R⁴- e R⁵- substituído)cicloexano;

10 (1R,2R)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(fenetóxi R³-, R⁴- e R⁵-substituído)cicloexano; (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(R³-, R⁴- e R⁵- fenetóxi substituído)cicloexano; e (1S,2S)-2-[(3S)-hidroxipirrolidinil]-1-(fenetóxi R³-, R⁴- e R⁵- substituído)cicloexano; e a não ser que o contexto

20 explique de outra forma, conforme usado nessa especificação, um composto com a fórmula



significa uma composição que inclui um componente que é qualquer uma das formas enantioméricas ou diastereoisoméricas puras possíveis do composto indicado ou é uma mistura de qualquer uma de duas ou mais das formas enantioméricas ou diastereoisoméricas puras, onde a mistura pode incluir qualquer quantidade de formas enantioméricas ou diastereoisoméricas em qualquer proporção.

Como um exemplo, e de nenhuma forma limitante da generalidade acima, a não ser que o contexto explique de outra forma conforme usado nessa especificação, um composto designado com o nome do composto de (1R,2R)/(1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexano significa uma composição que inclui um componente que é ou uma ou ambas das duas formas diastereoisoméricas do composto indicado (isto é, (1R,2R)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexano ou (1S,2S)-2-[(3R)-hidroxipirrolidinil]-1-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexano) ou é uma mistura das duas formas diastereoisoméricas puras, onde a mistura pode incluir qualquer quantidade relativa dos dois diastereoisômeros.

A frase "independentemente em cada ocorrência" é tencionada para significar (i) quando qualquer variável ocorre mais de uma vez num composto da invenção, a definição

daquela variável em cada ocorrência é independente de sua definição em toda outra ocorrência; e (ii) a identidade de qualquer uma das duas variáveis diferentes (por exemplo, R^3 no grupo R^3 , R^4 e R^5) é selecionada sem considerar a
5 identidade do outro membro do grupo. Entretanto, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultarem em compostos que não violem as regras padrões da valência química.

Certos grupos químicos aqui nomeados são precedidos
10 pela notação estenográfica " C_x-C_y ", onde x e y indicam o número de átomos de carbono inferior e superior, respectivamente, a ser encontrado no grupo químico indicado. Por exemplo; alquil C_1-C_8 descreve um grupo alquil, conforme definido abaixo, com um total de 1 a 8 átomos de carbono, e
15 aralquil C_7-C_{12} descreve um grupo aralquil, conforme definido abaixo, com um total de 7 a 12 átomos de carbono. Ocasionalmente, certos grupos químicos aqui nomeados são precedidos pela notação estenográfica " C_z ", onde z indica o número total de carbonos a ser encontrado no grupo químico
20 indicado. O número total de carbonos na notação estenográfica não inclui carbonos que possam existir em substituintes do grupo descrito.

De acordo com a presente invenção e conforme aqui utilizado, os seguintes termos são definidos como tendo os
25 seguintes significados, a não ser que seja estabelecido explicitamente de outra forma:

"Sais de adição de ácido" geralmente se refere a, mas não está limitado, àqueles sais os quais retêm a

eficácia biológica e as propriedades das bases livres e os
 quais não são biologicamente ou, de outra forma, indesejá-
 veis, formados com ácidos inorgânicos tais como, porém não
 limitados, a ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido
 5 sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes, ou
 ácidos de Lewis aceitáveis, ou ácidos orgânicos tais como,
 porém não limitados, a ácido acético, ácido propiônico,
 ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido
 maléico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico,
 10 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido
 cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido
 etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico
 e semelhantes, e incluem, porém não estão limitados àqueles
 descritos em, por exemplo: "Handbook of Pharmaceutical
 15 Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl e
 Camille G. Wermuth (Eds.), publicado por VHCA (Suíça) e
 Wiley- VCH (FRG), 2002.

"Acil" se refere a fragmentos de hidrocarboneto
 ramificados ou não-ramificados terminados por um grupo
 20 carbonil $-C(=O)-$ contendo a quantidade especificada de
 átomos de carbono. Exemplos incluem acetil (Ac) $[CH_3C(=O)-$,
 um acil C_2) e propionil $[CH_3CH_2C(=O)-$, um acil $C_3]$.

"Alcanoilóxi" se refere a um substituinte éster em
 que o oxigênio não-carbonílico é o ponto de ligação à
 25 molécula. Exemplos incluem propanoilóxi $[(CH_3CH_2C(=O)-O-$, um
 alcanoilóxi $C_3]$ e etanoilóxi $[CH_3C(=O)-O-$, um alcanoilóxi
 $C_2]$.

"Aralcanoilóxi" se refere a um substituinte éster

em que o oxigênio não-carbonílico é o ponto de ligação à molécula e o substituinte éster também compreende um grupo alquilenos em que um dos pontos de ligação é a um grupo aril. Um exemplo de um grupo aralcanoilóxi é $C_6H_5CH_2C(=O)-O-$, um grupo aralcanoilóxi C_8 .

"Alcóxi" se refere a um átomo de oxigênio (O)-substituído por um grupo alquil, por exemplo, alcóxi pode incluir, mas não está limitado, a metóxi, o qual também pode ser denotado como $-OCH_3$, $-OMe$ ou um alcóxi C_1 .

"Alcoxialquil" se refere a um grupo alquilenos substituído com um grupo alcóxi. Por exemplo, 2-metoxietil $[CH_3OCH_2CH_2-]$, 1-metoxietil $[CH_3CH(OCH_3)-]$ e etoximetil $[CH_3CH_2OCH_2-]$ são todos grupos alcoxialquil C_3 .

"Aralcóxi" se refere a um átomo de oxigênio (O)-substituído por um grupo aralquil. Um exemplo de um grupo aralcóxi é $C_6H_5CH_2O-$, um grupo aralcóxi C_7 .

"Alcoxycarbonil" se refere a um substituinte éster em que o carbono carbonil é o ponto de ligação à molécula. Exemplos incluem etoxycarbonil $[CH_3CH_2OC(=O)-]$, um alcoxycarbonil C_3 e metoxycarbonil $[CH_3OC(=O)-]$, um alcoxycarbonil C_2 .

"Aralcoxycarbonil" se refere a um substituinte éster em que o carbono carbonil é o ponto de ligação à molécula e o substituinte éster também compreende um grupo alquilenos, em que um dos pontos de ligação é a um grupo aril. Um exemplo de um grupo aralcoxycarbonil é $C_6H_5CH_2O-C(=O)-$, um grupo aralcoxycarbonil C_8 .

"Alquil" se refere a um fragmento de hidrocarbo-

neto ramificado ou não-ramificado contendo a quantidade especificada de átomos de carbono e com um ponto de ligação. Exemplos incluem n-propil (um alquil C₃), isopropil (também um alquil C₃) e t-butil (um alquil C₄). Metil é representado
 5 pelo símbolo Me ou CH₃.

"Alquilenos" se refere a um radical divalente o qual é um fragmento de hidrocarboneto ramificado ou não-ramificado contendo a quantidade especificada de átomos de carbono, e com dois pontos de ligação. Um exemplo é
 10 propileno [-CH₂CH₂CH₂-, um alquilenos C₃].

"Alquilcarbóxi" se refere a um fragmento de hidrocarboneto ramificado ou não-ramificado terminado por um grupo de ácido carboxílico [-COOH]. Exemplos incluem carboximetil [HOOC-CH₂-, um alquilcarbóxi C₂] e carboxietil
 15 [HOOC-CH₂CH₂-, um alquilcarbóxi C₃].

"Aril" se refere a grupos aromáticos os quais têm pelo menos um anel com um sistema de elétrons pi conjugados e inclui aril carbocíclico, aril heterocíclico (também conhecidos como grupos heteroaril) e grupos biaril, todos os
 20 quais podem ser opcionalmente substituídos. Grupos aril carbocíclicos são geralmente preferidos nos compostos da presente invenção, onde os grupos fenil e naftil são grupos aril carbocíclicos preferidos.

"Aralquil" se refere a um grupo alquilenos, em que
 25 um dos pontos de ligação é a um grupo aril. Um exemplo de um grupo aralquil é o grupo benzil (Bn) [C₆H₅CH₂-, um grupo aralquil C₇].

"Aquil sulfonil" se refere a um radical da fórmula

-S(O)₂R_a, onde R_a é um grupo alquil conforme aqui definido. O grupo alquilsulfonyl pode ser opcionalmente substituído por halo ou grupos aril opcionalmente substituídos, ou por outros substituintes adequados conhecidos por uma pessoa versada na técnica.

"Arylsulfonyl" se refere a um radical de fórmula -S(O)₂R_b, onde R_b é um grupo aril opcionalmente substituído conforme aqui definido. Grupos arylsulfonate incluem, mas não estão limitados, a grupos benzenesulfonate, grupos benzenesulfonate mono- ou polissubstituídos, grupos mono- ou polialkylbenzenesulfonates, grupo 2-bromobenzenesulfonate, grupo 2,6-dichlorobenzenesulfonate, grupo pentafluorobenzenesulfonate e um grupo 2,6-dimethylbenzenesulfonate. O grupo arylsulfonyl pode ser opcionalmente substituído por halogeno ou alquil, ou outros substituintes adequados conhecidos por uma pessoa versada na técnica.

"Cycloalkyl" se refere a um anel, o qual pode ser saturado ou insaturado e monocíclico, bicíclico ou tricíclico formado completamente a partir de átomos de carbono. Um exemplo de um grupo cycloalkyl é o grupo cyclopentenyl (C₅H₇-), o qual é um grupo cycloalkyl insaturado de cinco carbonos (C₅).

"Carbocyclic" se refere a um anel o qual pode ser ou um anel aril ou um anel cycloalkyl, ambos conforme definido acima.

"Aryl carbocyclic" se refere a grupos aromáticos em que os átomos os quais formam o anel aromático são átomos de carbono. Grupos aryl carbocyclics incluem grupos aryl

carbocíclicos monocíclicos tais como fenil, e grupos aril carbocíclicos bicíclicos tais como naftil, todos os quais podendo ser opcionalmente substituídos.

5 "Haleto" ou "halogênio" se refere a -Cl, -Br, -F ou -I.

"Heteroátomo" se refere a um átomo que não é carbono, onde boro, nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo são heteroátomos preferidos, com nitrogênio, oxigênio e enxofre sendo heteroátomos particularmente preferidos nos
10 compostos da presente invenção.

"Heteroaril" se refere a grupos aril com de 1 a 9 átomos de carbono e o restante dos átomos são heteroátomos, e inclui aqueles sistemas heterocíclicos descritos em "Handbook of Chemistry and Physics," 49ª edição, 1968, R.C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, OH. Ver
15 particularmente a seção C, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systems. Grupos heteroaril adequados incluem, mas não estão limitados, a furanil, tienil, piridil, pirrolil, pirimidil, pirazinil, imidazolil e semelhantes.
20

"Hidroxialquil" se refere a um fragmento de hidrocarboneto ramificado ou não-ramificado com um grupo hidróxi (-OH). Exemplos incluem hidroximetil (-CH₂OH, um hidróxialquil C₁) e 1-hidroxietil (-CHOHCH₃, um hidroxialquil C₂).

25 "Tioalquil" se refere a um átomo de enxofre substituído por um grupo alquil, por exemplo, tiometil (CH₃S-, um tioalquil C₁).

"Modulando", juntamente com a atividade de um

canal iônico significa que a atividade do canal iônico pode ser ou aumentada ou diminuída em resposta à administração de um composto ou composição ou método da presente invenção. Dessa forma, o canal iônico pode ser ativado, de forma a transportar mais íons, ou pode ser bloqueado, de forma que menos ou nenhum íon seja transportado pelo canal.

"Veículos farmacêuticamente aceitáveis" para uso terapêutico são bem conhecidos na técnica farmacêutica, e são descritos, por exemplo, em Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Por exemplo, salina estéril e salina tamponada com fosfato em pH fisiológico podem ser usadas. Conservantes, estabilizantes, corantes e mesmo agentes flavorizantes podem ser fornecidos na composição farmacêutica. Por exemplo, benzoato de sódio, ácido sórbico e ésteres do ácido p-hidroxibenzóico podem ser adicionados como conservantes. ID. em 1449. Além disso, antioxidantes e agentes suspensores podem ser usados. Id.

"Sal farmacêuticamente aceitável" se refere a sais dos compostos da presente invenção derivados da combinação de tais compostos e de um ácido orgânico ou inorgânico farmacêuticamente aceitável (sais de adição de ácido) ou de uma base orgânica ou inorgânica farmacêuticamente aceitável (sais de adição de base) os quais retêm a eficácia e as propriedades biológicas dos compostos da presente invenção e os quais não são biologicamente ou, de outra forma, indesejáveis. Exemplos de sal farmacêuticamente aceitável incluem, mas não estão limitados, àqueles descritos, por exemplo, em:

"Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use", P. Heinrich Stahl e Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado pela VHCA (Suíça) e Wiley-VCH (FRG), 2002. Os compostos da presente invenção podem ser usados ou na forma
5 de base livre ou na forma de sal, com ambas as formas sendo consideradas como estando dentro do escopo da presente invenção.

A "quantidade terapeuticamente eficaz" de um composto da presente invenção irá depender da via de
10 administração, do tipo de animal de sangue quente sendo tratado e das características físicas do animal de sangue quente específico sob consideração. Esses fatores e suas relações para determinar essa quantidade são bem conhecidos pelos profissionais habilitados nas artes médicas. Essa
15 quantidade e o método de administração podem ser adaptados para alcançar a eficácia ótima, mas irá depender de tais fatores como peso, dieta, medicação concorrente e outros fatores os quais as pessoas versadas nas técnicas médicas irão reconhecer.

20 Composições descritas aqui como "contendo um composto da presente invenção" englobam composições que podem conter mais de um composto da fórmula da presente invenção.

"Clatratos", conforme aqui utilizado, se refere às
25 substâncias as quais fixam gases, líquidos ou compostos como complexos de inclusão de forma que o complexo possa ser manuseado na forma sólida e que o constituinte incluído (ou molécula "convidada") subsequente libere pela ação de

um solvente ou por fusão. Clatratos usados na presente invenção podem ser preparados a partir de ciclodextrinas. Ciclodextrinas são amplamente conhecidas como tendo a capacidade de formar clatratos com uma variedade de moléculas. Ver, por exemplo, Inclusion Compounds, editado por J. L. Atwood, J. E. D. Davies, e D.D. MacNicol, Londres, Orlando, Academic Press, 1984; Goldberg, I., "The Significance of Molecular Type, Shape and Complementarity in Clathrate Inclusion", Topics in Current Chemistry (1988), Vol. 149, pp. 2-44; Weber, E. et al., "Functional Group Assisted Clathrate Formation-Scissor-Like and Roof-Shaped Host Molecules", Topics in Current Chemistry (1988), Vol. 149, pp. 45-135; e MacNicol, D.D. et al., "Clathrates and Molecular Inclusion Phenomena", Chemical Society Reviews (1978), Vol. 7, No. 1, pp. 65-87. A conversão em clatratos de ciclodextrina é conhecida por aumentar a estabilidade e a solubilidade de certos compostos, facilitando dessa forma seus usos como agentes farmacêuticos. Ver, por exemplo, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1980), Vol. 19, pp. 344-362; Patente Americana N° 4.886.788 (Schering AG); Patente Americana N° 6.355.627 (Takasago); Patente Americana N° 6.288.119 (Ono Pharmaceuticals); Patente Americana N° 6.110.969 (Ono Pharmaceuticals); Patente Americana N° 6.235.780 (Ono Pharmaceuticals); Patente Americana N° 6.262.293 (Ono Pharmaceuticals); Patente Americana N° 6.225.347 (Ono Pharmaceuticals); e Patente Americana N° 4.935.446 (Ono Pharmaceuticals).

"Ciclodextrina" se refere a oligossacarídeos cíclicos consistindo de pelo menos seis unidades de glicopiranosas as quais são unidas por ligações $\alpha(1-4)$. O anel oligossacarídico forma uma tumefação com os grupos hidroxila primários dos resíduos de glicose que se encontram na extremidade estreita da tumefação. Os grupos hidroxila da glicopiranosas secundários estão localizados na extremidade mais ampla. Ciclodextrinas foram demonstradas como formadoras de complexos de inclusão com moléculas hidrofóbicas em soluções aquosas pela ligação de moléculas nas suas cavidades. A formação de tais complexos protege a molécula "visitante" de perda por evaporação, de ataque por oxigênio, de luz visível e ultravioleta e de reações intra- e intermoleculares. Tais complexos também servem para "fixar" um material volátil até o complexo encontrar um ambiente úmido e quente, em cujo ponto o complexo se dissolverá e se dissocia na molécula visitante e na ciclodextrina. Para propósitos dessa invenção, a ciclodextrina contendo seis unidades de glicose é especificada como α -ciclodextrina, enquanto as ciclodextrinas com sete e oito resíduos de glicose são designadas como β -ciclodextrina e γ -ciclodextrina, respectivamente. A alternativa mais comum para a nomenclatura de ciclodextrina é a nomeação desses compostos como cicloamiloses.

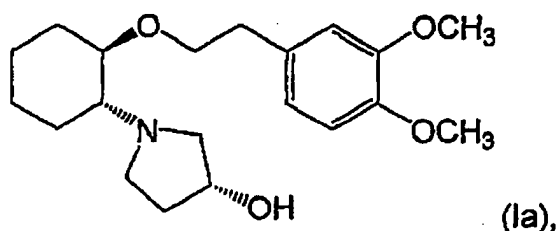
Os métodos/procedimentos sintéticos aqui descritos, especialmente quando tomados com o conhecimento geral na técnica, proporcionam um direcionamento suficiente para efetuar a síntese, isolamento e purificação dos compostos da

presente invenção.

COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Os compostos de fórmula (I) e (II), conforme estabelecidos acima no Sumário da Invenção e preparados
5 pelos métodos aqui revelados, são úteis no tratamento de arritmias, particularmente fibrilação atrial, conforme revelado em detalhes na Patente Americana N° 7.057.053 e nos Pedidos de Patente Publicados PCT 99/50225 e 2004/099137.

Em concordância, numa modalidade da invenção, o
10 composto de fórmula (I) preparado pelos métodos aqui revelados é um composto da seguinte fórmula (Ia):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito, promedicamento ou sal farmacologicamente aceitável seu, como um estereoisômero
15 individual ou como uma mistura destes.

Esse composto é um composto de fórmula (I), em que o substituinte hidróxi no anel pirrolidinil está na posição 3, pelo menos um de R³, R⁴ e R⁵ é hidrogênio e um dos R³, R⁴ e R⁵ remanescentes é metóxi na posição 4 do anel fenil ao
20 qual eles estão ligados, e é nomeado aqui como (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol.

Em outra modalidade da invenção, o composto de

fórmula (I) preparado pelos métodos aqui revelados é um composto selecionado do grupo consistindo dos seguintes:

Estrutura	Nome químico
	(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ia))
	(3R)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ib))
	(3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ic))
	(3S)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Id))
	(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ie))
	(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (If))
	(3R)-1-[(1R,2R)-2-[4-etóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ig))
	(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-etóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ih))

ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedicamentos ou sais farmacêuticamente aceitáveis seus, como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes.

5 Em outra modalidade da invenção, o composto de fórmula (I) preparado pelos métodos aqui revelados é selecionado do grupo consistindo dos seguintes:

Monocloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

10 Monocloridrato de (3R)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

Monocloridrato de (3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

15 Monocloridrato de (3S)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

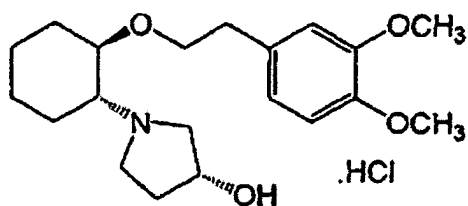
Monocloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

Monocloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

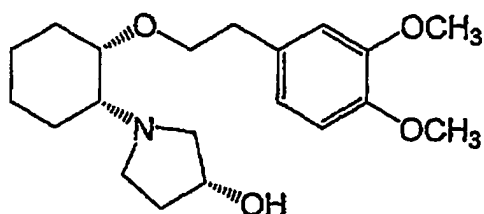
20 Monocloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-etóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol; e

Monocloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-etóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

25 Das modalidades acima, uma modalidade preferida é Monocloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol, isto é, o composto da seguinte fórmula:



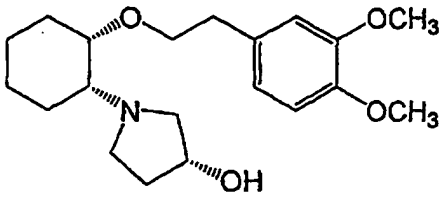
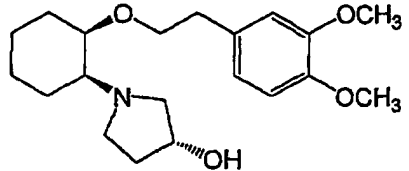
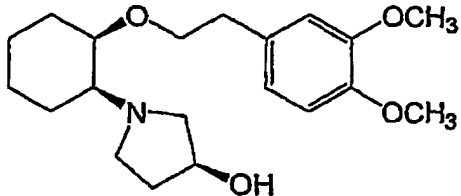
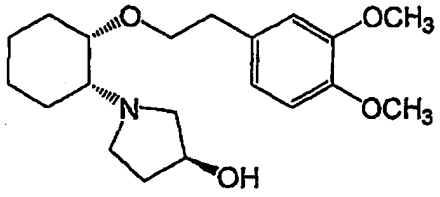
Em outra modalidade da invenção, um composto de fórmula (II) preparado pelos métodos aqui revelados é um composto da seguinte fórmula (IIa):



ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedica-mentos ou sais farmaceuticamente aceitáveis seus, como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes.

Esse composto é um composto de fórmula (II), em que o substituinte hidróxi no anel pirrolidinil está na posição 3, pelo menos um de R^3 , R^4 e R^5 é hidrogênio e um dos R^3 , R^4 e R^5 remanescentes é metóxi na posição 3 do anel fenil ao qual eles estão ligados e o R^3 , R^4 e R^5 remanescente é metóxi na posição 4 do anel fenil ao qual eles estão ligados, e é nomeado aqui como (3R)-1-[(1S,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol.

Em outra modalidade da invenção, o composto de fórmula (II) preparado pelos métodos aqui revelados é um composto selecionado do grupo consistindo dos seguintes:

Estrutura	Nome químico
	(3R)-1-[(1S,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (IIa))
	(3R)-1-[(1R,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (IIb))
	(3S)-1-[(1R,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (IIc))
	(3S)-1-[(1S,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (IId))

ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedicamentos ou sais farmacêuticamente aceitáveis seus, como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes.

5 Em outra modalidade da invenção, o composto de fórmula (I) preparado pelos métodos aqui revelados é selecionado do grupo consistindo dos seguintes:

Monocloridrato de (3R)-1-[(1S,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

10 Monocloridrato de (3R)-1-[(1R,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

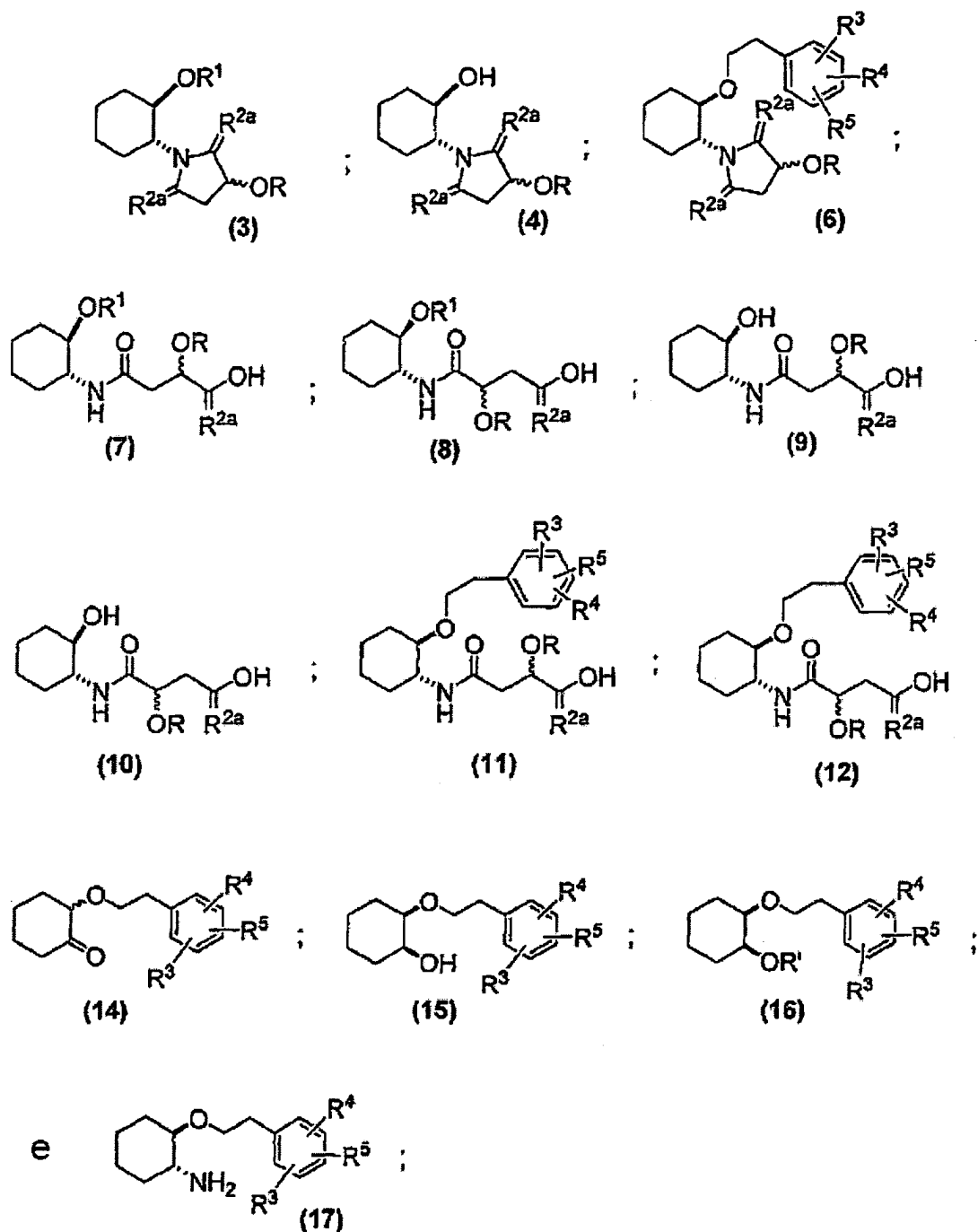
Monocloridrato de (3S)-1-[(1R,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol; e

15 Monocloridrato de (3S)-1-[(1S,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol;

A presente invenção também fornece versões protonadas de todos os compostos descritos nessa especificação que possam ser preparados pelo método da presente invenção. Isto é, para cada composto descrito nessa especificação, a
5 invenção também inclui a forma de amina quaternária protonada do composto que pode ser preparado pelo método da presente invenção. Essas formas de amina quaternária protonada dos compostos podem estar presentes na fase sólida, por exemplo, na forma cristalina ou amorfa, e podem
10 estar presentes em solução. Essas formas de amina quaternária protonada dos compostos podem estar associadas com contra-íons aniônicos farmacologicamente aceitáveis incluindo, mas sem se limitar àquelas descritas, por exemplo, em: "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties,
15 Selection, and Use", P. Heinrich Stahl e Camille G. Wermuth (Eds.), Publicado por VHCA (Suíça) e Wiley-VCH (FRG), 2002.

Em outra modalidade da invenção, compostos de fórmula (II) são preparados pelos métodos similares àqueles descritos aqui para os compostos de fórmula (I) usando os
20 materiais de partida quirais apropriados.

Essa invenção também proporciona novos intermediários preparados pelos métodos aqui revelados. Os intermediários preparados pelos métodos aqui revelados para o preparo de compostos de fórmula (I) são selecionados do
25 grupo consistindo dos seguintes:



ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedicamentos ou sais farmacêuticamente aceitáveis seus, como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

5

em que:

cada R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil,

metanossulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoióxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcóxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$; ou

5 cada R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo;

cada R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou
10 alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

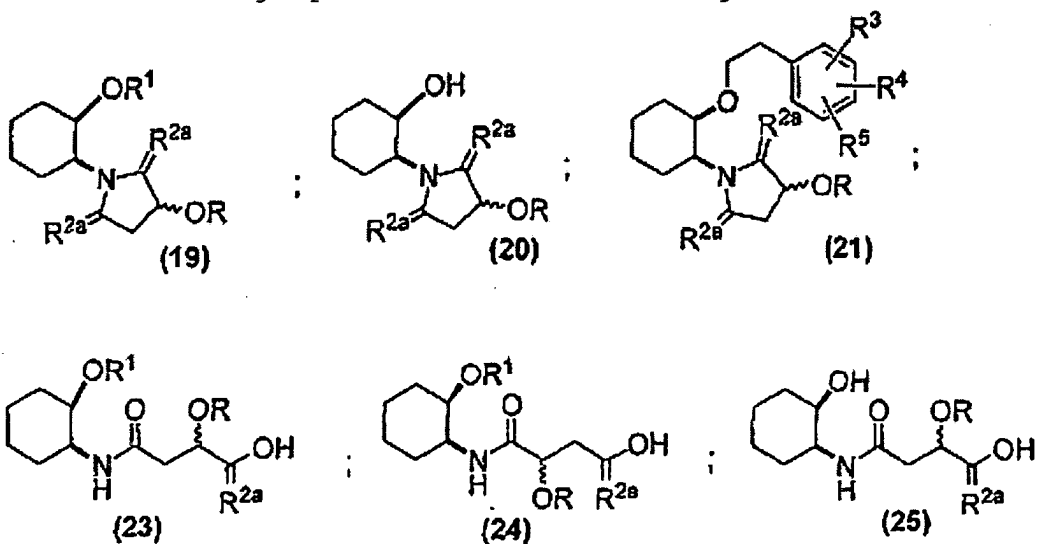
cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada composto é O;

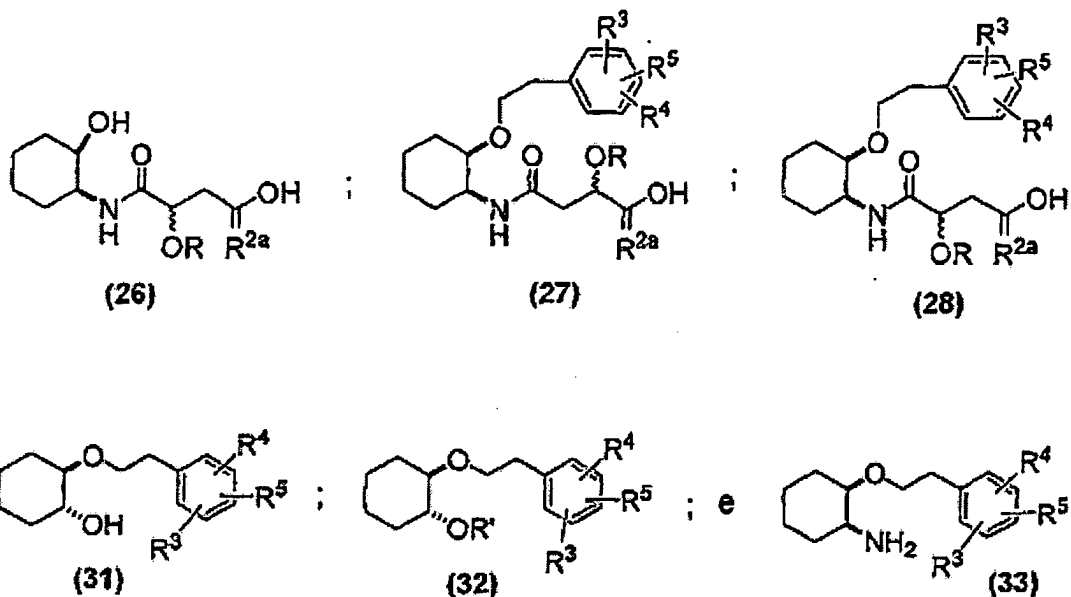
cada R é independentemente um H, acil $\text{C}_2\text{-C}_5$ ou um grupo protetor de oxigênio;

15 cada R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente substituído ou arilsulfonil opcionalmente substituído; e

cada R^1 é um grupo protetor de oxigênio.

Os intermediários preparados pelos métodos aqui revelados para o preparo de compostos de fórmula (II) são
20 selecionados do grupo consistindo dos seguintes:





ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedicamentos ou sais farmacêuticamente aceitáveis seus, como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes; em que

5 cada R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanossulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-CHF_2$, $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcóxicarbonil C_2-C_7 , tioalquil C_1-C_6 , aril ou $-N(R_6)R_7$; ou

cada R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C_1-C_6 ; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo;

15 cada R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C_1-C_6 ;

cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada

composto é O;

cada R é independentemente um H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio;

cada R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente substituído ou arilsulfonil opcionalmente substituído; e

cada R¹ é um grupo protetor de oxigênio.

MÉTODOS DA INVENÇÃO

Os compostos de fórmula (I) e de fórmula (II) contêm grupos funcionais éter e amino dispostos num arranjo 1,2 num anel cicloexano. Em concordância, os grupos funcionais éter e amino estão dispostos ou numa relação trans um em relação ao outro ou numa relação cis um em relação ao outro e o plano do anel cicloexano, conforme mostrado na página numa representação bidimensional.

A presente invenção proporciona metodologia sintética para o preparo de compostos de fórmula (I) e compostos de fórmula (II) conforme aqui descrito.

Os compostos de fórmula (I) e de fórmula (II) podem ser preparados a partir de aminoalcoóis e de álcoois seguindo os métodos gerais descritos abaixo. Alguns processos sintéticos gerais para éteres aminocicloexílicos foram descritos em WO 99/50225 e nas referências citadas nesse ponto. Outros processos que podem ser usados para preparar compostos de fórmula (I) e de fórmula (II) estão descritos no Pedido de Patente Publicado PCT WO 2004/099137, no Pedido de Patente Publicado PCT WO 2005/016242, e na Patente Americana No. 7.057.053 e em outras referências reveladas nesse ponto.

Métodos para a resolução de misturas diastereo-
isoméricas ou de misturas racêmicas dos compostos de fórmula
(I) e de fórmula (II) ou intermediários preparados aqui são
bem conhecidos na técnica (por exemplo, em E.L. Eliel e S.
5 H. Wilen, em *Stereochemistry of Organic Compounds*; John
Wiley & Sons: Nova Iorque, 1994; Capítulo 7, e nas
referências citadas nesse ponto). Processos adequados tais
como cristalização (por exemplo, cristalização preferencial,
cristalização preferencial na presença de aditivos),
10 transformação assimétrica de racematos, separação química
(por exemplo, formação e separação de diastereoisômeros tais
como misturas de sal diastereoisomérico ou o uso de outros
agentes de resolução; separação através de complexos e de
compostos de inclusão), resolução cinética (por exemplo, com
15 catalisador de tartarato de titânio), resolução enzimática
(por exemplo, mediada por lipase) e separação cromatográfica
(por exemplo, HPLC com fase estacionária quiral e/ou com
tecnologia de leito móvel simulado, ou cromatografia de
fluido supercrítico e técnicas relacionadas) são alguns dos
20 exemplos que podem ser aplicados (ver, por exemplo, T.J.
Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

A presente invenção também engloba o preparo de
ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos,
formas cristalinas ou amorfas, metabólitos, precursores
25 metabólicos, sais farmacêuticamente aceitáveis ou promedi-
camentos dos compostos da presente invenção. Ésteres e
amidas farmacêuticamente aceitáveis podem ser preparadas
pela reação, respectivamente, de um grupo funcional hidróxi

ou amino com um ácido orgânico farmacologicamente aceitável, tal como identificado acima. Um promedicamento é um fármaco o qual tenha sido quimicamente modificado e pode ser biologicamente inativo no seu sítio de ação, mas o qual é
5 degradado ou modificado por um ou mais processos enzimáticos ou outros *in vivo* para a forma bioativa de origem. Geralmente, um promedicamento tem um perfil farmacocinético diferente do que o fármaco de origem de forma que, por exemplo, ele seja mais facilmente absorvido pelo epitélio da
10 mucosa, ele tenha melhor formação de sal ou solubilidade e/ou ele tenha melhor estabilidade sistêmica (por exemplo, uma meia-vida plasmática aumentada).

Os indivíduos versados na técnica reconhecem que modificações químicas de um fármaco de origem para produzir
15 um promedicamento incluem: (1) derivados amida ou éster terminais, os quais são suscetíveis a serem clivados por esterases ou lipases; (2) peptídeos terminais, os quais podem ser reconhecidos por proteases específicas ou não-específicas; ou (3) um derivado que faz com que o promedi-
20 camento se acumule no sítio de ação através da seleção de membrana, e combinações das técnicas acima. Procedimentos convencionais para a seleção e preparo dos derivados de promedicamento estão descritos em H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, (1985). Os indivíduos versados na técnica são bem
25 versados no preparo de promedicamentos e são bem conscientes de seu significado.

A presente invenção também engloba os complexos, quelatos, metabólitos ou precursores metabólicos farmaceuti-

camente aceitáveis dos compostos da presente invenção. Informação acerca do significado desses termos e referências às suas preparações podem ser obtidas pela busca de vários bancos de dados, por exemplo, o sítio da rede (website) do
5 Chemical Abstracts e do Food and Drug Administration (FDA). Documentos tais como os seguintes estão disponíveis do FDA: Guidance for Industry, "In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling", U.S. Department of
10 Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Novembro de 1999. Guidance for Industry, "In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the DRUG DEVELOPMENT PROCESS: STUDIES
15 IN VITRO", U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Abril de 1997.

Os procedimentos sintéticos aqui descritos, espe-
20 cialmente quanto tomados com o conhecimento geral da técnica, proporcionam orientação suficiente para aqueles indivíduos normalmente versados na técnica desenvolverem a síntese, o isolamento e a purificação dos compostos da presente invenção. Além disso, é contemplado que as características
25 individuais dessas modalidades e exemplos podem ser combinadas com as características de uma ou mais outras modalidades ou exemplos.

Também será percebido pelos indivíduos versados na

técnica que nos processos descritos abaixo os grupos funcionais dos compostos intermediários podem precisar ser protegidos por grupos protetores adequados. Tais grupos funcionais incluem hidróxi, amino, mercapto e ácido carboxílico. Grupos protetores adequados para hidroxila incluem trialquilsilil ou diarilalquilsilil (por exemplo, t-butildimetilsilil, t-butildifenilsilil ou trimetilsilil), tetraidropiranil, benzil e semelhantes. Grupos protetores adequados para amino, amidino e guanidino incluem t-butoxicarbonil, benziloxicarbonil e semelhantes. Grupos protetores adequados para mercapto incluem $-C(O)-R''$ (onde R'' é alquil, aril ou arilalquil), p-metoxibenzil, tritil e semelhantes. Grupos protetores adequados para ácido carboxílico incluem ésteres de alquil, aril ou arilalquil.

Grupos protetores podem ser adicionados ou removidos de acordo com técnicas padronizadas, as quais são conhecidas por uma pessoa normalmente versada na técnica e conforme aqui descrito.

O uso de grupos protetores é descrito em detalhes em Green, T. W. e P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª ed., Wiley.

Qualquer ou todos os compostos estabelecidos em qualquer um dos esquemas reacionais aqui podem ser convertidos num sal farmacêuticamente aceitável pela reação com um ácido orgânico ou inorgânico sob condições apropriadas conhecidas por uma pessoa versada na técnica.

Além disso, qualquer ou todos os compostos estabelecidos nos Esquemas Reacionais aqui podem ser submetidos às

condições de desproteção padrões para chegar ao grupo funcional desejado.

Além disso, em qualquer ponto em qualquer um dos Esquemas Reacionais aqui revelados, o material de partida, um intermediário ou um produto formado dessa forma pode ser submetido a um processo de resolução, por meio do qual enantiômeros ou diastereoisômeros individuais são separados em materiais de partida, intermediários ou produtos que estão numa forma estereoisomericamente substancialmente pura. Esses enantiômeros, diastereoisômeros individuais ou misturas suas podem, dessa forma, ser usados no método revelado em qualquer um dos Esquemas Reacionais aqui para preparar formas estereoisomericamente substancialmente puras dos compostos de fórmula (I), ou misturas suas. Métodos para a resolução de racematos ou outras misturas estereoisoméricas são bem conhecidos na técnica (por exemplo, E. L. Eliel e S. H. Wilen, em *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: Nova Iorque, 1994; capítulo 7, e referências citadas nesse ponto). Processos adequados podem incluir, mas não estão limitados, à separação de estereoisômeros por cristalização (por exemplo, cristalização preferencial, cristalização preferencial na presença de aditivos), transformação assimétrica de racematos ou misturas diastereoisoméricas, separação química (por exemplo, formação e separação de diastereoisômeros tais como misturas de sal diastereoisomérico ou o uso de outros agentes de resolução; separação através de complexos e de compostos de inclusão), resolução cinética (por exemplo, com catalisador de tarta-

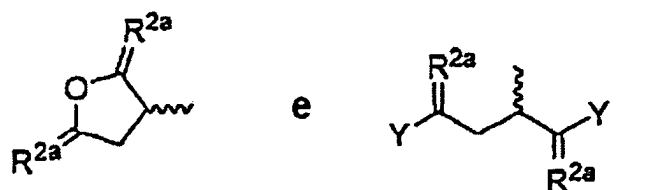
rato de titânio), resolução enzimática (por exemplo, mediada por lipase, mediada por carbonil redutase) e separação cromatográfica (por exemplo, HPLC com fase estacionária quiral e/ou com tecnologia de leito móvel simulado, ou
 5 cromatografia de fluido supercrítico e técnicas relacionadas) (ver, por exemplo, T.J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

Nos seguintes Esquemas Reacionais e Preparações, as seguintes abreviações comuns e acrônimos são usados:

- 10 Et₂O (éter dietílico)
- MTBE (éter metil-terc-butílico)
- TMSOTf (triflato de trimetilsilila)
- TMS-Cl (cloreto de trimetilsilila)
- p-TSA (ácido para-toluenossulfônico)

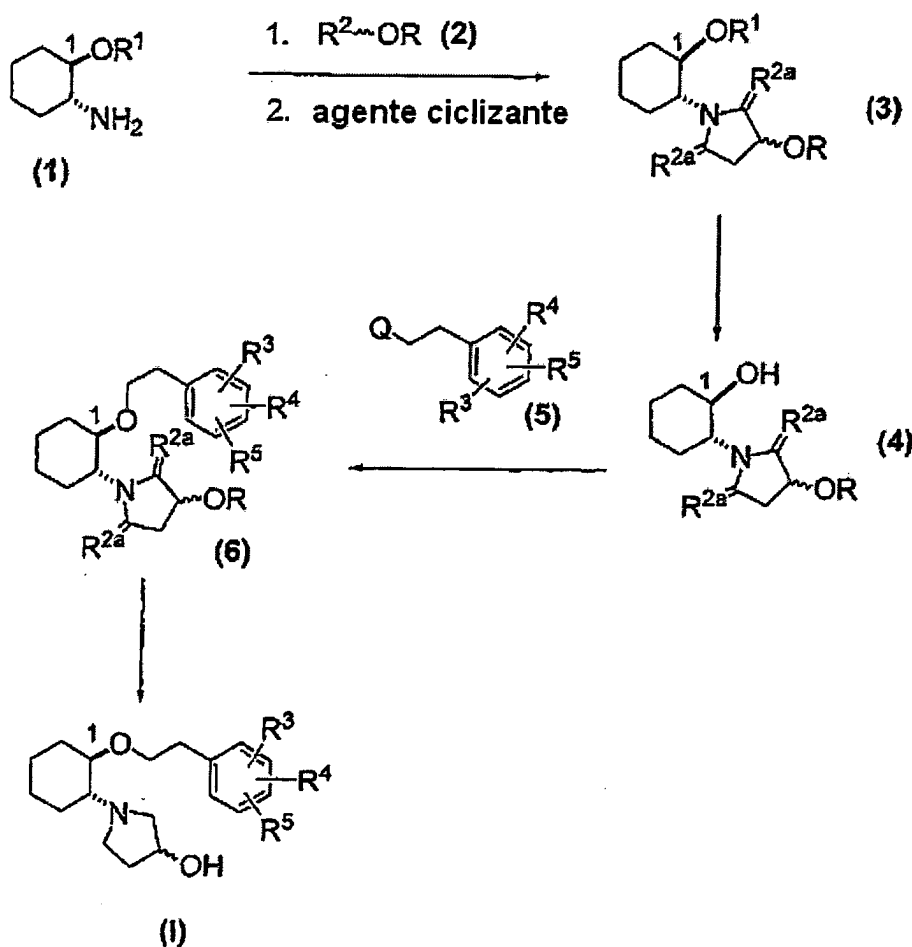
15 Os seguintes Esquemas reacionais proporcionam uma síntese de novo do anel pirrolidinol nos compostos de fórmula (I), enquanto retêm a configuração *trans* relativa nos materiais de partida.

Um método geral de estereosseletividade preparando
 20 os compostos de fórmula (I) é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 1A em que R¹ é um grupo protetor de oxigênio, preferivelmente benzil opcionalmente substituído; R² é selecionado para formar um composto de fórmula (3) no tratamento com o composto de fórmula (1), seguido por ciclização,
 25 e é selecionado, mas não está limitado, aos seguintes radicais em que a linha ~~~ a seguir representa a ligação ~~~ entre R² e o grupo OR nos compostos de fórmula (2):



onde cada R^{2a} é O ou H_2 (com a condição de que pelo menos um R^{2a} é O em cada estrutura), e cada Y é halogênio; R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio; R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima no Sumário da Invenção para compostos de fórmula (I); e Q representa um bom grupo de saída:

ESQUEMA REACIONAL 1A



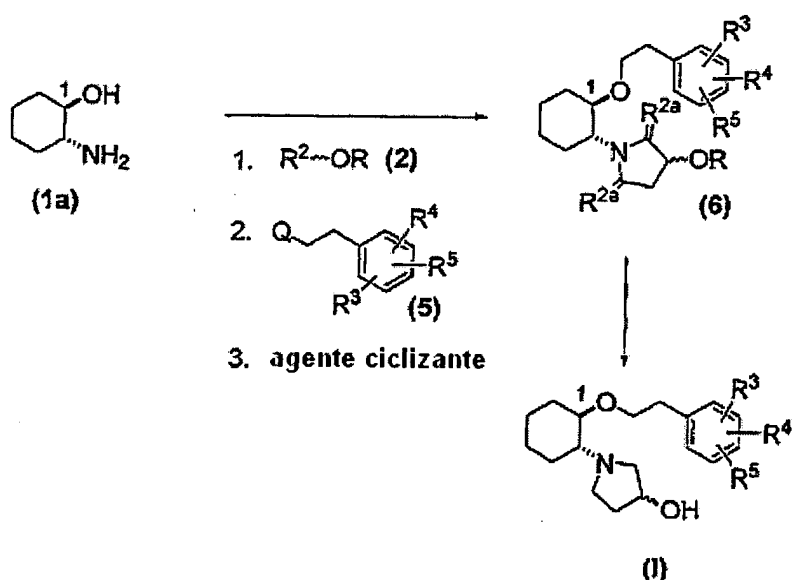
Em geral, os compostos de fórmula (I) são preparados no Esquema Reacional 1A, primeiramente, pelo tratamento

de um composto de fórmula (1) com um composto de fórmula (2) num solvente aprótico, tal como tolueno, diclorometano ou acetato de etila, seguido pelo tratamento com um agente ciclizante, tal como haleto de acila C_2-C_5 ou anidrido de acila C_2-C_5 , em temperaturas entre cerca de $0^\circ C$ até a temperatura de refluxo, preferivelmente em temperatura de refluxo, para formar um composto de fórmula (3). Alternativamente, um composto de fórmula (1) é primeiramente tratado com um composto de fórmula (2) num solvente aprótico para produzir um intermediário correspondente, o qual é, a seguir, tratado com um agente ciclizante para formar compostos de fórmula (3). Compostos de fórmula (3) são, a seguir, submetidos às condições de desproteção padronizadas conhecidas por uma pessoa versada na técnica, tal como hidrogenação na presença de um catalisador sob condições apropriadas, para formar o composto de fórmula (4). O composto de fórmula (4) é, a seguir, tratado com um composto de fórmula (5) sob condições de forma que o arranjo espacial estereoquímico do grupo hidroxil do composto de fórmula (4) seja retido no composto resultante de fórmula (6). Tais condições incluem, mas não estão limitadas, à presença de um ácido de Lewis ou de Bronsted (por exemplo, $HBF_4 \cdot Et_2O$, $BF_3 \cdot Et_2O$, TMSOTf, $ZnCl_2$, TMS-Cl, CF_3SO_3H , HCl, CH_3SO_3H , H_2SO_4 , p-TSA, ácido canforsulfônico, CF_3SO_3Ag), preferivelmente uma quantidade catalítica do ácido de Lewis ou de Bronsted, num solvente aprótico. O composto de fórmula (5) pode ser opcionalmente protegido antes do tratamento com o composto de fórmula (4). O composto e fórmula (6) formado dessa forma

é, a seguir, submetido às condições de redução padronizadas conhecidas por uma pessoa versada na técnica para chegar ao composto de fórmula (I).

Alternativamente, outro método geral de preparar de forma estereosseletiva os compostos de fórmula (I) é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 1B, em que Q, R, R^{2a}, R², R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima no Esquema Reacional 1A:

ESQUEMA REACIONAL 1B



Em geral, os compostos de fórmula (I) são preparados no Esquema Reacional 1B primeiramente pelo tratamento de um composto de fórmula (1a) com um composto de fórmula (2) num solvente aprótico, tal como tolueno, diclorometano ou acetato de etila, seguido pelo tratamento do produto resultante com um composto de fórmula (5) sob condições de forma que na reação com um composto de fórmula (5), o arranjo espacial estereoquímico do grupo hidroxila na posição 1 do composto de fórmula (1a) seja retido no produto

resultante. Tais condições incluem, mas não estão limitadas, à presença de um ácido de Lewis ou de Bronsted (por exemplo, $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSOTf , ZnCl_2 , TMS-Cl , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, HCl , $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4 , $p\text{-TSA}$, ácido canforsulfônico, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$),
 5 preferivelmente uma quantidade catalítica do ácido de Lewis ou de Bronsted, num solvente aprótico. O produto resultante é, a seguir, tratado com um agente ciclizante, tal como cloreto de acila $\text{C}_2\text{-C}_5$ ou anidrido acético, em temperaturas entre cerca de 0°C até a temperatura de refluxo, preferi-
 10 velmente na temperatura de refluxo, para formar um composto de fórmula (6). O composto de fórmula (6) formado dessa forma é, a seguir, submetido às condições de redução padrões conhecidas por uma pessoa versada na técnica para chegar ao composto de fórmula (I).

15 Os grupos protetores de oxigênio para R^1 e R podem ser qualquer grupo protetor de oxigênio para álcoois conforme estabelecido em T. W. Green e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Nova Iorque, NY (1999) ("Green") para a proteção dos
 20 álcoois. Preferivelmente, o grupo protetor de oxigênio para R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído, em que os substituintes opcionais no grupo benzil são conforme estabelecido em Green. Grupos protetores de oxigênio preferidos para R são grupos acil $\text{C}_2\text{-C}_5$. O composto de fórmula (1), em
 25 que R^1 é benzil, pode ser obtido da BASF (Suíça) (ver Pedido de Patente Publicado PCT WO 96/23894). Compostos de Fórmula (1) também podem ser obtidos de ASDI (601 Interchange Blvd. Newark, DE 19711, EUA) e de ABCR GmbH & Co. KG (Im

Schleher 10, 76187 Karlsruhe, Alemanha) ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica.

Compostos de fórmula (5) podem ser preparados por métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica ou por métodos revelados aqui. O "Q" nos compostos de fórmula (5) representa um bom grupo de saída o qual resulta na formação de um composto de fórmula (6), de forma que a configuração relativa trans ou o arranjo espacial do grupo hidroxil no carbono na posição 1 no composto de fórmula (4) ou do composto de fórmula (1a) seja retida naquela do composto de fórmula (6), resultando na retenção da configuração relativa trans ou no arranjo espacial dos substituintes amino e éter no anel cicloexil nos compostos de fórmula (I). Haloacetimidato (por exemplo, 2,2,2-trifluoracetimidato ou 2,2,2-tricloroacetimidato) é um exemplo preferido de um composto de fórmula (5) contendo um grupo Q adequado para os propósitos dessa invenção. Para alguns compostos de fórmula (4) no Esquema Reacional 1A e/ou os intermediários formados no Esquema Reacional 1B, pode ser necessário introduzir grupos protetores adequados nos compostos de fórmula (5) antes do passo de eterificação e as correspondentes condições de desproteção estão estabelecidas, por exemplo, em T.W. Green e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Nova Iorque, NY (1999) e em referências citadas nesse ponto.

Outros exemplos de grupos Q adequados para os compostos de fórmula (5) são fornecidos abaixo na Tabela A.

(Para uma revisão da aplicação dos vários exemplos de Q na formação de um composto éter com um álcool ver, por exemplo, Toshima K. e Tatsuta K. Chem. Rev. 1993, 93, 1503, Tsuda T., Nakamura S. e Hashimoto S. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 6453, 5 Martichonok V. e Whitesides G. M. J. Org. Chem., 1996, 61, 1702 e referências citadas nesse ponto). Conforme notado abaixo na Tabela A, além do haloacetimidato (por exemplo, trialoacetimidato tal como 2,2,2-trifluoroacetimidato ou 2,2,2-tricloroacetimidato) e outros ésteres de imidato (por 10 exemplo, pentafluorbenzimidato), outros exemplos de grupos Q adequados para os compostos de fórmula (5) incluem, mas não estão limitados, a O-carbonatos e S-carbonatos, incluindo carbonatos de imidazol e imidazoltiocarbonatos. Exemplos de 15 fosfato de um grupo Q incluem um difenilfosfato, um difenilfosfinimidato, um fosforoamidato e um grupo O-sulfonil.

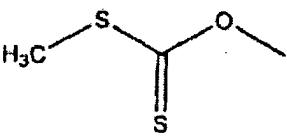
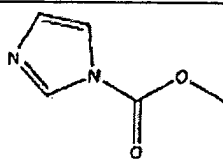
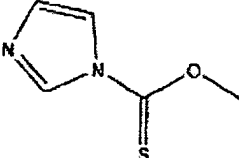
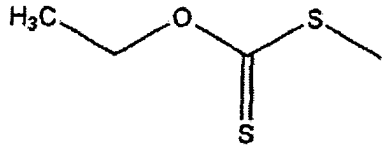
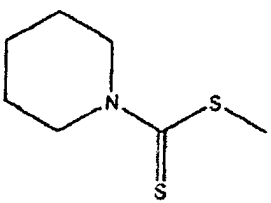
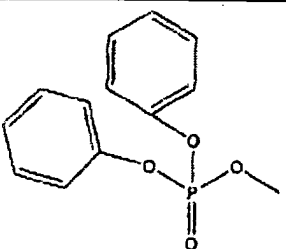
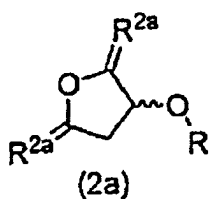
Tabela A: Exemplos de Q	
	
	
	

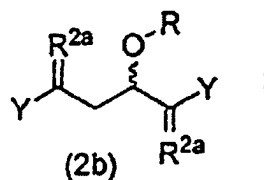
Tabela A: Exemplos de Q	

Compostos de fórmula (2) são escolhidos para produzir compostos de fórmula (3) no Esquema Reacional 1A e compostos de fórmula (6) no Esquema Reacional 1B acima. Exemplos de compostos de fórmula (2) incluem, mas não estão

5 limitados, aos seguintes compostos:



e



em que R é um grupo protetor de oxigênio; cada R^{2a} é O ou H₂, onde pelo menos um grupo R^{2a} em cada estrutura é O, e Y é halogênio. Compostos de fórmula (2a) podem ser preparados, por exemplo, a partir do ácido málico e de cloreto de acila C₂-C₅ de acordo com os procedimentos descritos em Henrot, S. et al., Synthetic Communications 1986, 16(2), 183-190, ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Compostos de fórmula (2b) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Os passos de proteção e desproteção adicionais, dependendo dos grupos bloqueadores, podem ser necessários para chegar ao produto desejado.

Vários dos passos revelados no Esquema Reacional 1A ou no Esquema Reacional 1B acima podem ser combinados sem isolamento do produto formado dessa forma ou remoção do solvente. Exemplos específicos de tal síntese "em um pote" são aqui revelados.

As vantagens do Esquema Reacional 1A ou do Esquema Reacional 1B acima em relação aos processos publicados para preparar os compostos de fórmula (I) são as que se seguem:

1. Cada passo reacional pode ser facilmente monitorado por HPLC.
2. O rendimento global do composto de fórmula (I) é maior do que o rendimento global do composto de fórmula (I) nos processos publicados para os compostos de fórmula (I).
3. Somente uma quantidade catalítica do ácido é

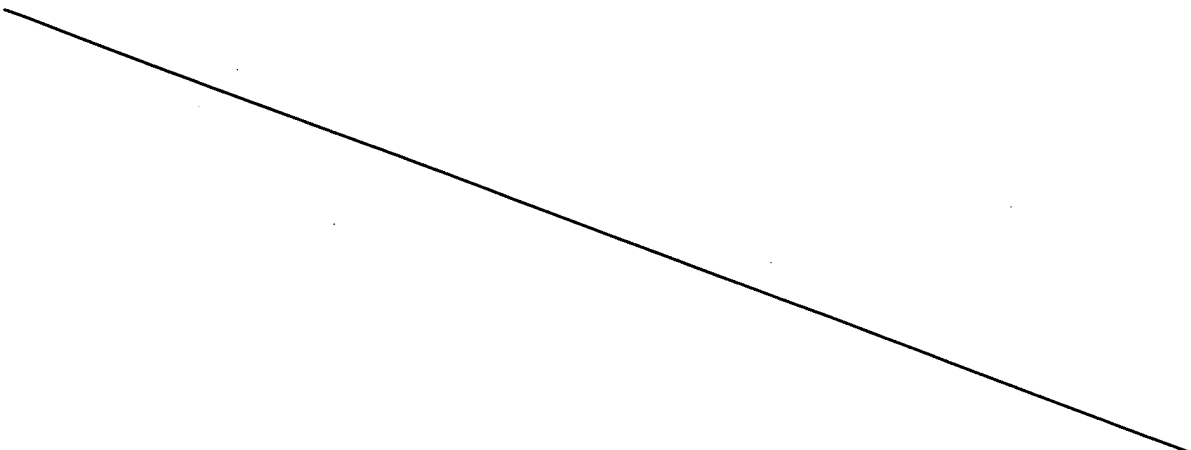
necessária para o passo de eterificação, ao invés da quantidade supra-estequiométrica (> 1 eq), embora uma quantidade estequiométrica ou supra-estequiométrica de ácido possa ser usada.

5 4. Vários passos podem ser combinados num recipiente reacional o qual poderia reduzir o tempo de processamento e o uso da planta de produção.

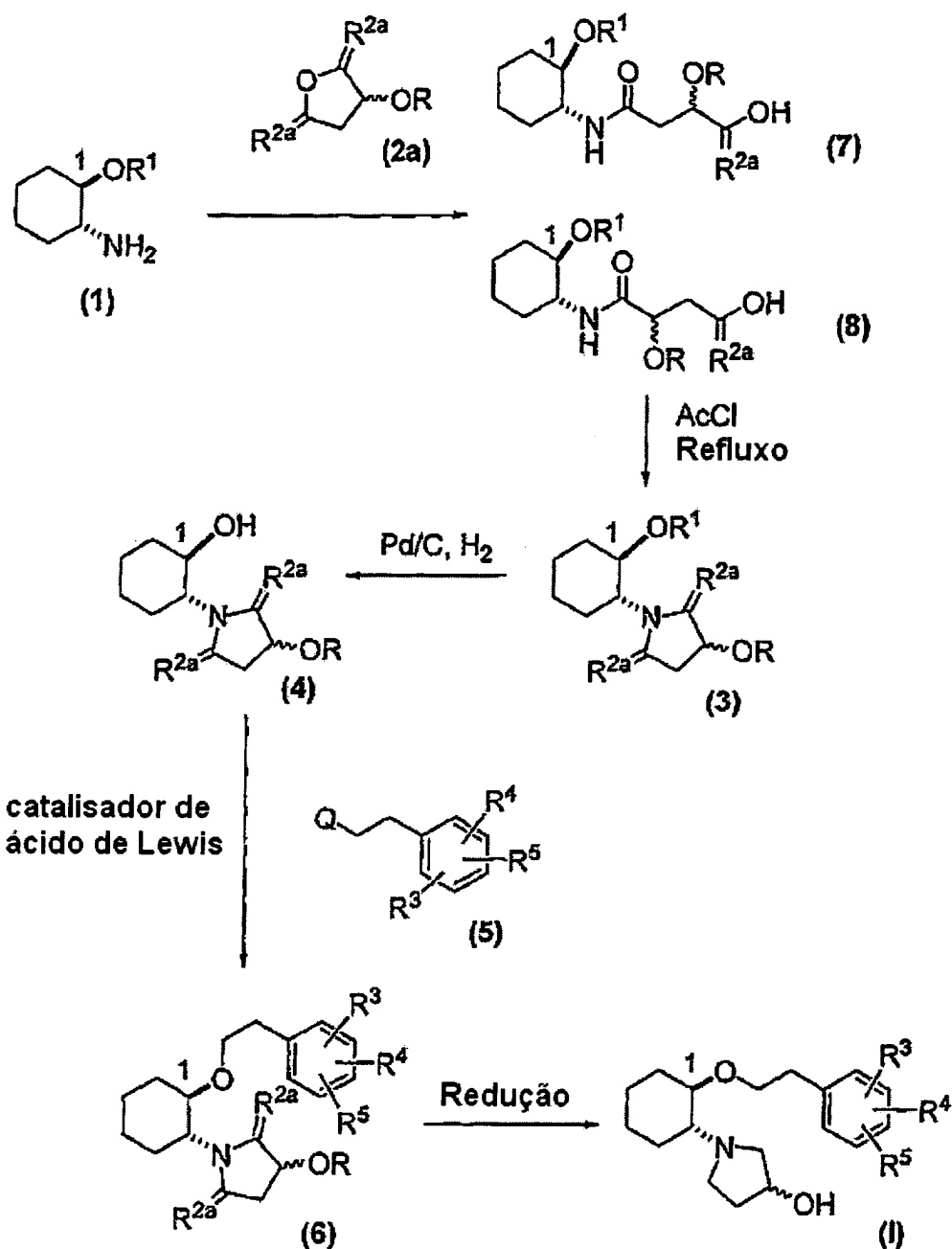
10 5. O processo é um processo enantiosseletivo eficiente pelo fato de que não são gerados isômeros indesejáveis, evitando dessa forma passos de resolução caros, ou a perda de material caro na forma de isômeros indesejáveis.

15 Um método mais específico de preparo estereosseletivo dos compostos de fórmula (I), conforme estabelecido acima no Esquema Reacional 1A é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 1A1 para o preparo dos compostos de fórmula (I) em que R é acil C_2-C_5 ; cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} , em cada estrutura, é O; R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima no Sumário da Invenção para os compostos de fórmula (I): AcCl representa cloreto de acila C_2-C_5 ; R^1 representa um grupo protetor de oxigênio, preferivelmente benzil opcionalmente substituído, e Q representa um grupo de saída:

20



ESQUEMA REACIONAL 1A1



Em geral, a amina de fórmula (1) é primeiramente condensada com um composto de fórmula (2a) num solvente adequado (tal como tolueno, diclorometano ou acetato de etila) para produzir o composto de fórmula (7) ou de fórmula (8). Quando a N-acilação do composto de fórmula (1) foi

mostrada como estando completa por HPLC, o solvente foi removido sob vácuo. A mistura dos compostos de fórmula (7)/(8) foi submetida a refluxo num haleto de acila C₂-C₅, preferivelmente cloreto de acetila, para efetuar a
5 ciclização para produzir succinimida de fórmula (3) de acordo com os procedimentos similares àqueles descritos em Naylor, A. et al., 4-[(Alkylamino)methyl]furo[3,2-c]pyridines: A New Series of Selective κ -Receptor Agonists, J. Med. Chem. (1994), 37, 2138-2144. A adição de haleto de acila C₂-C₅,
10 preferivelmente cloreto de acetila, à mistura dos compostos de fórmula (7)/(8) sem remover primeiramente o solvente foi mostrada como também sendo útil para ciclização.

Depois da remoção do excesso de cloreto de acetila, o composto de fórmula (3) foi, a seguir, submetido à
15 condição de hidrogenólise padrão (Pd/C - H₂ num solvente adequado, tal como tolueno, metanol, acetato de etila, Ra-Ni-H₂, Pt/C-H₂) numa temperatura ambiente para remover o grupo protetor de oxigênio para produzir o composto de fórmula (4). A eterificação do composto de fórmula (4) com o
20 composto de fórmula (5) sob condições de ácido de Lewis catalíticas (por exemplo, eterato de HBF₄) produziu o correspondente imidoéter de fórmula (6).

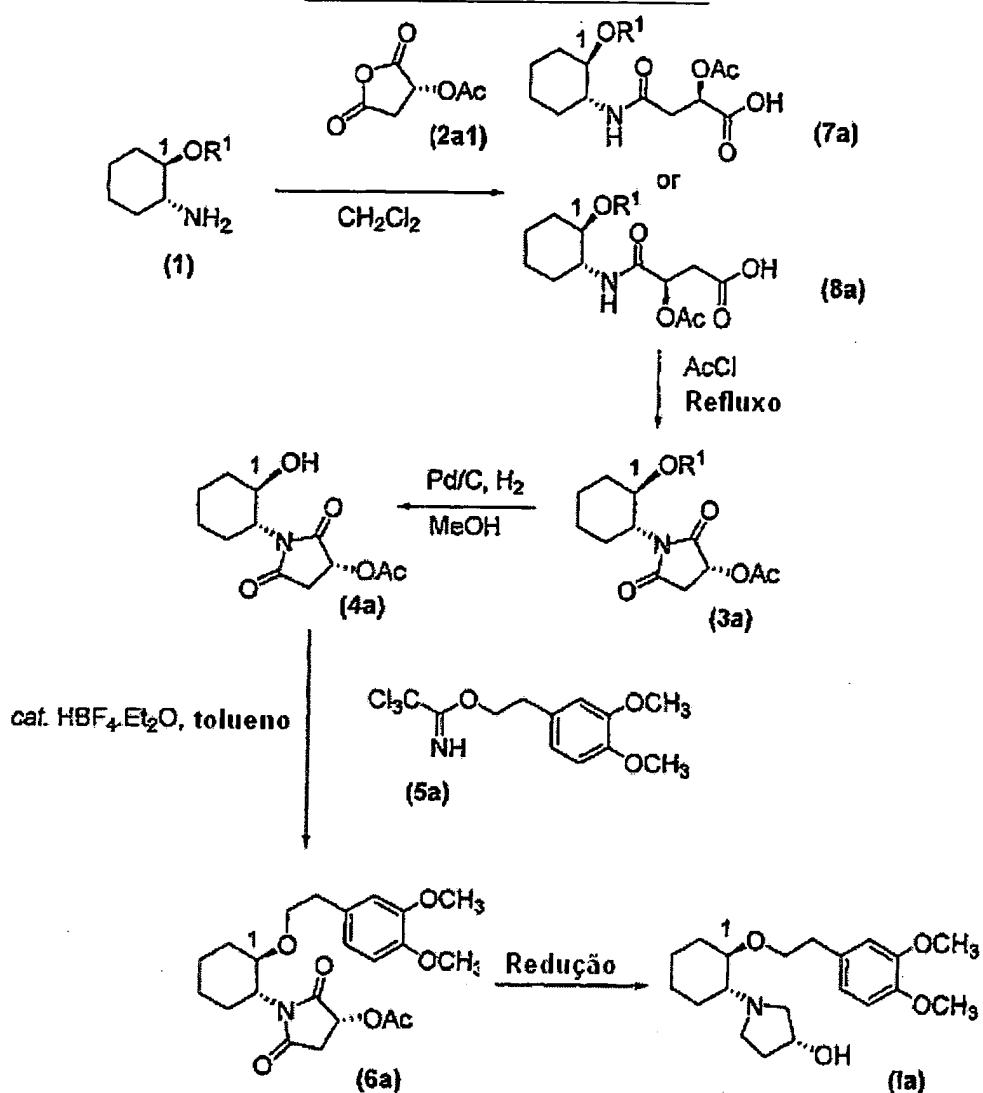
Finalmente, a redução sucessiva do composto de fórmula (6) com um agente redutor adequado, por exemplo,
25 borano, NaBH₄/ácido de Lewis, KBH₄, Vermelho-Al (Red-Al) (ver, por exemplo, Alimardanov et al., Org. Proc. Res. & Dev. (2004), 8, 834-837) ou hidreto de alumínio e lítio (ver, por exemplo, Naylor, et al., citado acima), produziu o

composto de fórmula (I) como uma base livre. O tratamento subsequente do composto de fórmula (I) com cloreto de hidrogênio em éter dietílico e a trituração em acetato de etila produziu o sal de cloridrato do composto de fórmula (I).

Alternativamente, os passos no Esquema Reacional acima podem ser efetuados sem o isolamento dos intermediários e/ou sem a remoção do solvente (isto é, sem a troca de solvente) para formar o composto de fórmula (6), o qual pode, dessa forma, ser tratado conforme estabelecido acima para formar o composto de fórmula (I). Um exemplo dessa preparação alternativa de um composto de fórmula (I) é descrito em maiores detalhes abaixo nas Preparações.

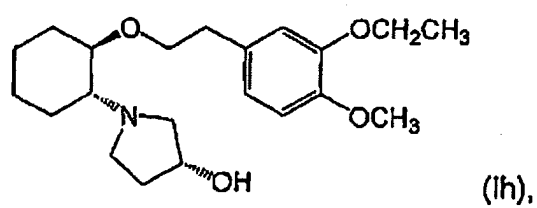
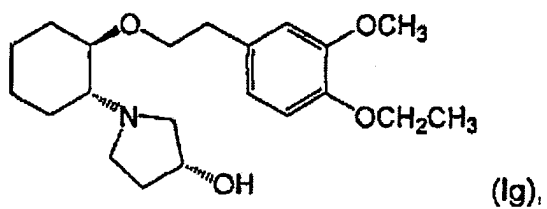
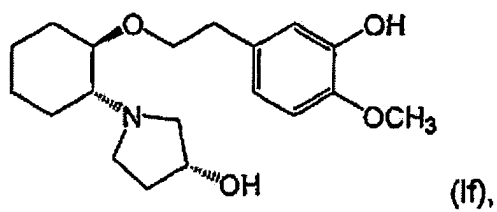
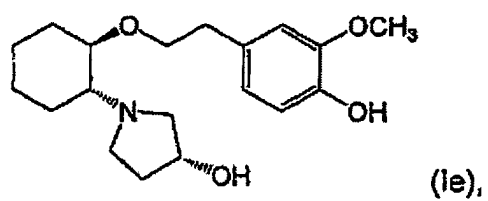
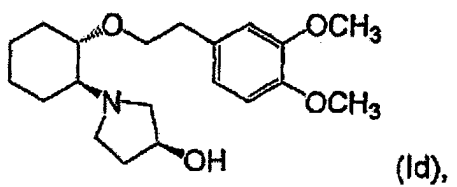
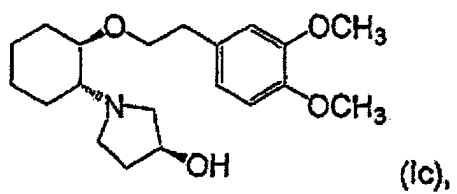
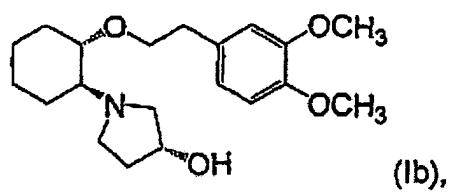
Um método mais específico do preparo de forma estereosseletiva dos compostos de fórmula (I) conforme estabelecido acima no Esquema Reacional 1A é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 1A2 para o preparo do composto de fórmula (Ia), o qual é um composto de fórmula (I), onde R^1 representa um grupo protetor de oxigênio, preferivelmente benzil opcionalmente substituído, e Ac representa acetil:

ESQUEMA REACIONAL 1A2



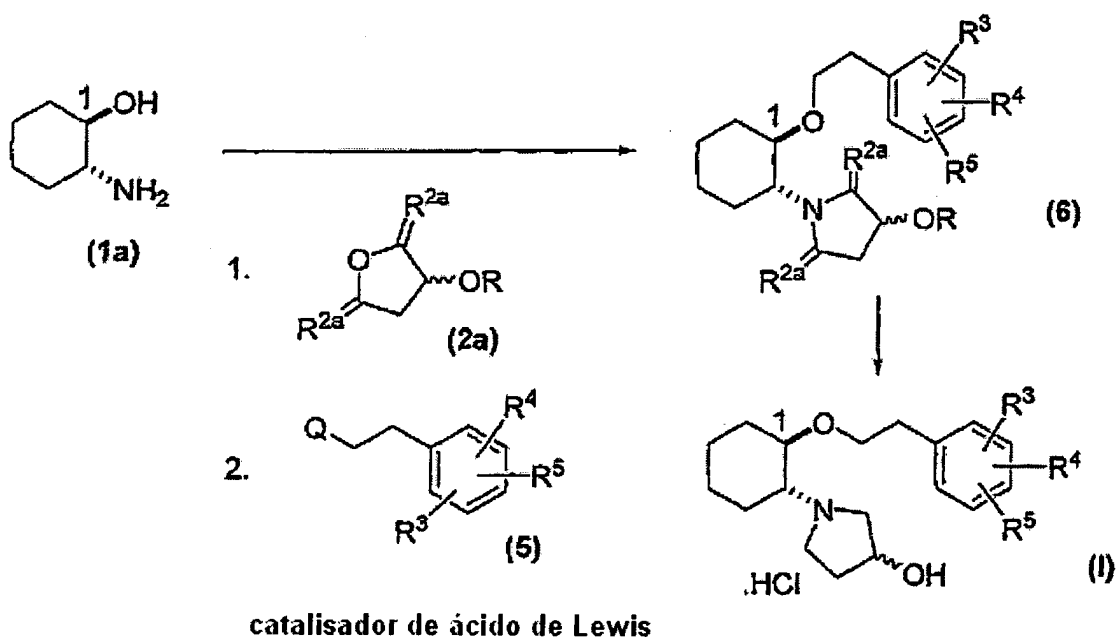
As condições experimentais especificadas e os parâmetros para o Esquema Reacional 1A2 acima estão descritos em maiores detalhes abaixo nas Preparações. Também é entendido, à luz dessa descoberta, que os seguintes compostos de fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (Id), fórmula (Ie), fórmula (If), fórmula (Ig) e fórmula (Ih), e seus sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser preparados de uma forma similar à descrita acima e abaixo nas Preparações para os compostos de fórmula (Ia) e seu sal farmacologicamente aceitável pelo uso dos materiais de

partida e reagentes apropriados:



Um método mais específico do preparo de forma estereosseletiva dos compostos de fórmula (I), conforme estabelecido acima no Esquema Reacional 1B, é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 1B1 para o preparo dos compostos de fórmula (I) onde R é um grupo protetor de oxigênio; Ac é acil C₂-C₅; cada R^{2a} é O ou H₂ onde pelo menos um R^{2a} em cada estrutura é O; R³, R⁴ e R⁵ são conforme é definido acima no Sumário da Invenção e Q representa um grupo de saída:

ESQUEMA REACIONAL 1B1



3. AcCl, refluxo

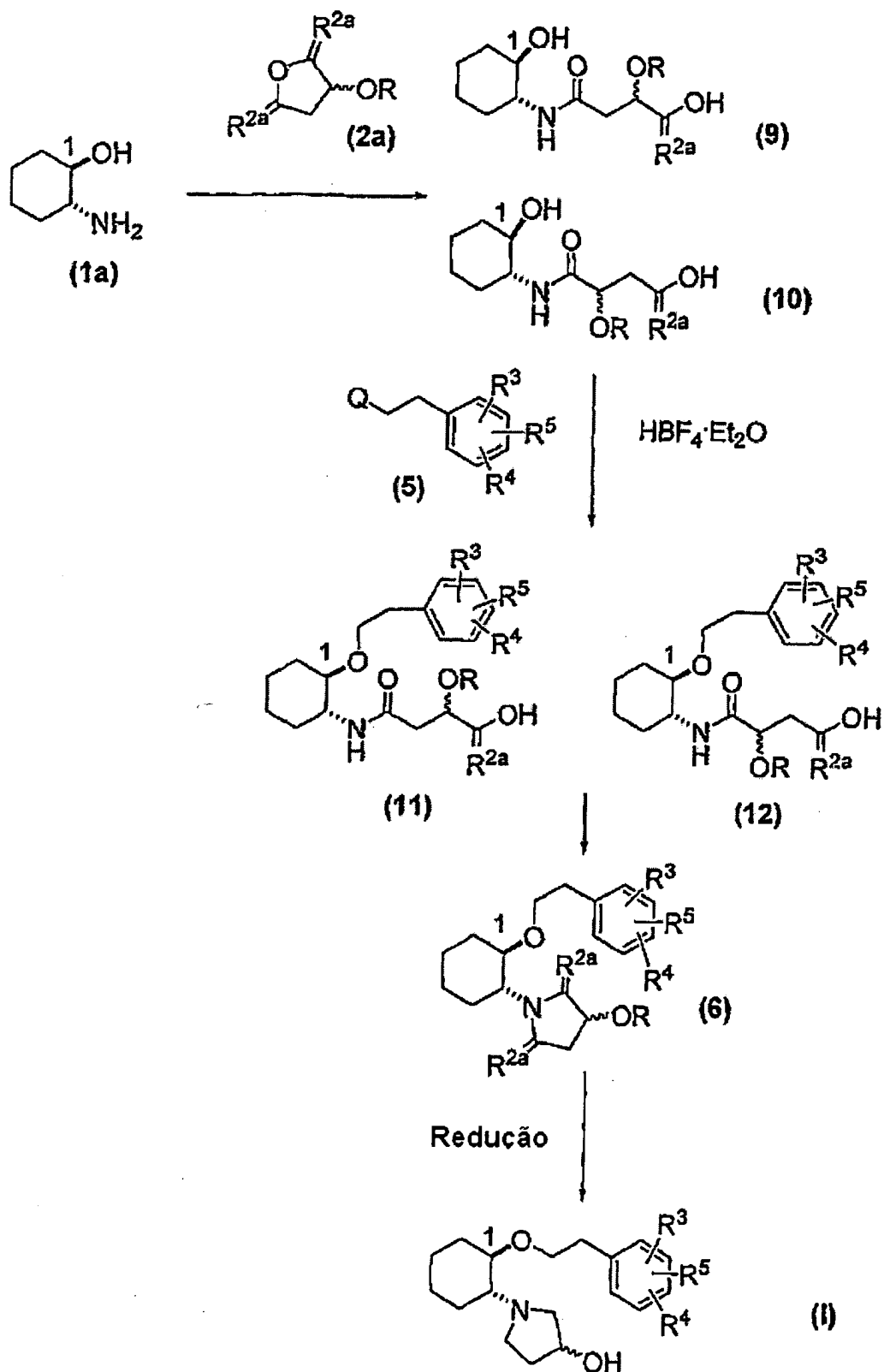
O material de partida, trans-aminocicloexanol (composto de fórmula (1a)), pode ser preparado a partir de uma mistura de estereoisômeros cis- e trans- por técnicas de resolução padronizadas ou por métodos conhecidos por uma pessoa versada na técnica. Em geral, o método revelado no Esquema Reacional 1B1 é um processo de "um pote" de acilação, acoplamento de éter de acetimidato e ciclização,

isto é, o processo não requer o isolamento dos intermediários da mistura reacional e/ou a remoção de solventes, para produzir o composto de fórmula (6), o qual é a seguir submetido a condições de redução padrões para
5 formar o composto de fórmula (I). Mais especificamente, a acilação foi conseguida usando 1,05 equivalentes do composto de fórmula (2a), em temperatura ambiente num solvente adequado tal como tolueno, diclorometano ou acetato de etila. A adição de um composto de fórmula (5), preferi-
10 velmente tricloroacetimidato, e a seguir de uma quantidade catalítica de ácido de Lewis, preferivelmente eterato do ácido tetrafluorborônico, produziu uma mistura de componentes nos quais o material desejado pôde ser identificado por HPLC. A mistura reacional foi, a seguir, tratada com haleto
15 de acila C_2-C_5 , preferivelmente cloreto de acetila, e submetida a refluxo por 1 hora para produzir o éter imido de fórmula (6), o qual foi isolado da mistura reacional por técnicas de isolamento padrões, tais como cromatografia em coluna flash. A subsequente redução do composto de fórmula
20 (6) e o tratamento sob formação de sal de adição de ácido padrão, tal como o tratamento com cloreto de hidrogênio em éter dietílico e trituração em acetato de etila, produziu o sal, preferivelmente o sal de cloridrato, do composto de fórmula (I).

25 Alternativamente, o Esquema Reacional 1B pode ser efetuado conforme mostrado abaixo no Esquema Reacional 1B2 onde R é acil C_2-C_5 ; cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada estrutura é O; R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido

acima no Sumário da Invenção e Q representa um grupo de saída:

ESQUEMA REACIONAL 1B2

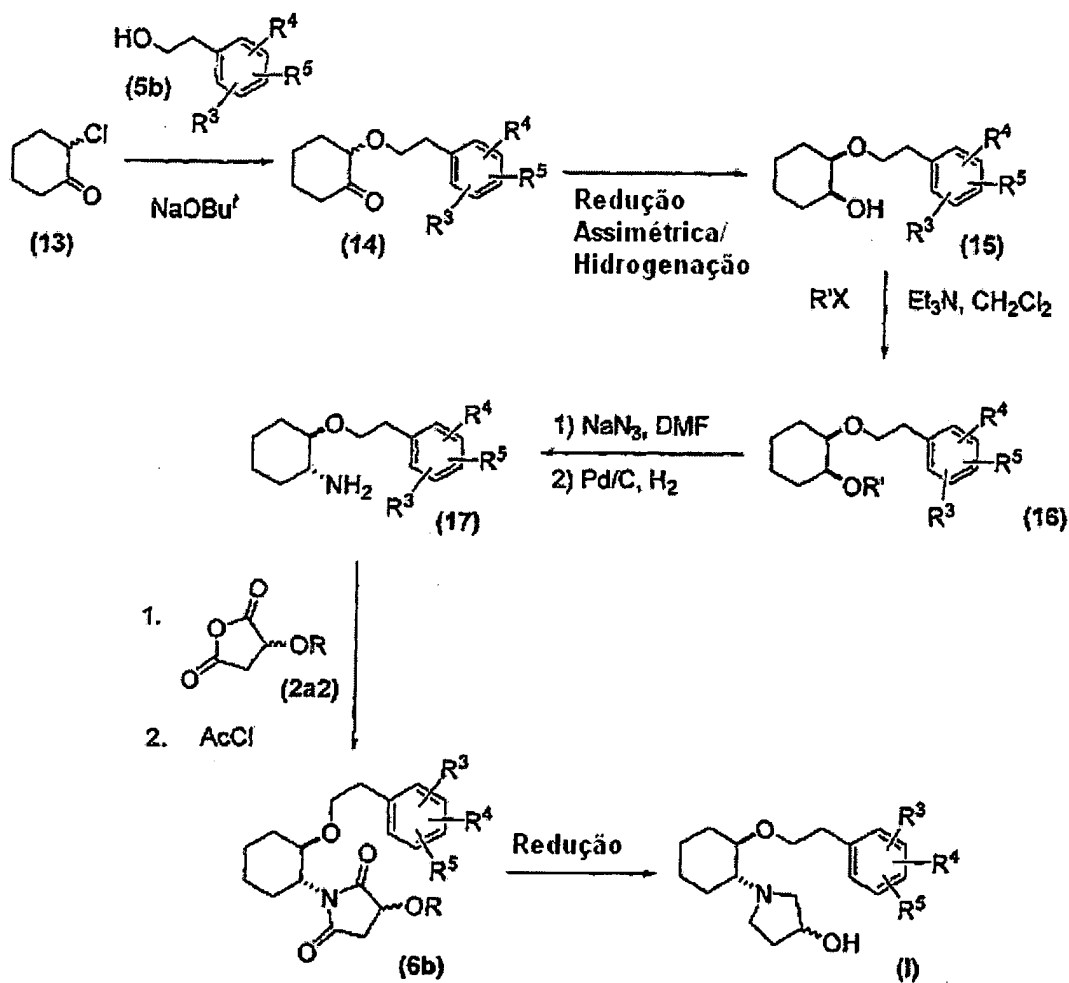


Resumidamente, a acilação do material de partida (1a) foi efetuada pela condensação do composto com o anidrido de fórmula (2a) sob condições de condensação adequadas, tal como temperatura ambiente em diclorometano, para produzir uma mistura dos compostos de fórmula (9) e fórmula (10). A mistura desses compostos foi, a seguir, tratada com um composto de fórmula (5), seguido pela adição de uma quantidade catalítica de um ácido de Lewis, preferivelmente eterato de ácido tetrafluorbórico, sob condições adequadas para produzir uma mistura dos compostos de fórmula (11) e fórmula (12). A mistura desses compostos foi, a seguir, tratada sob condições de ciclização adequadas, tal como tratamento com um agente ciclizante, tal como cloreto de acetila, e submetida a refluxo por 1 hora para produzir o composto de fórmula (6), o qual foi isolado da mistura reacional por técnicas de isolamento padrões, tal como por cromatografia em coluna flash. O tratamento subsequente do composto de fórmula (6) sob condições de redução padrões proporcionou o composto de fórmula (I), o qual foi, a seguir, tratado com sob condições de formação de sal de adição de ácido padrões, tal como pelo tratamento com cloreto de hidrogênio em éter dietílico e trituração em acetato de etila, para produzir um sal, preferivelmente o sal de cloridrato, do composto de fórmula (I).

Compostos de fórmula (I) também podem ser estereosseletivamente preparados por outro método da invenção conforme mostrado abaixo no Esquema Reacional 1C onde R é acil C₂-C₅, R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente

substituído ou um arilsulfonil opcionalmente substituído, X é um haleto, R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima no Sumário da Invenção:

ESQUEMA REACIONAL 1C



5 O material de partida, 2-clorocicloexanona (13) é comercialmente disponível, por exemplo, da Aldrich Chemical Co.

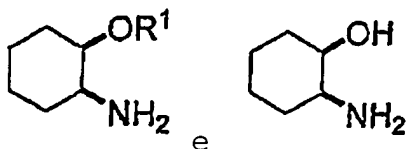
Em geral, 2-clorocicloexanona (13) foi prontamente transformada no correspondente ceto-éter de fórmula (14) 10 pela reação com o íon alcóxido de sódio do álcool 3,4-dimetoxifenético de fórmula (5b) sob condições adequadas. A redução assimétrica usando o processo revelado na Patente

Americana No. 6.617.475 ou o catalisador de rutênio quiral sob condições da reação de Noyori (ver, por exemplo, Ohkmura, T. et al., J. Org. Chem. (1996), Vol. 61 , pp. 4872) produziu o composto de fórmula (15). O composto de
5 fórmula (15) foi, a seguir, convertido no composto (16) sob condições adequadas de forma que -OR' se tornou um grupo de saída ativado, tal como o tratamento do composto de fórmula (15) com um composto de fórmula R'X, onde R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente substituído ou um arilsulfonil
10 opcionalmente substituído e X é um haleto, sob condições básicas. O grupo de saída (-O-R') num composto de fórmula (16) pode ser, mas não está limitado, a um alcanossulfonato opcionalmente substituído tal como um grupo trifluormetanossulfonato (CF₃SO₃-) ou um grupo mesilato (MsO-), um
15 arilsulfonato opcionalmente substituído tal como um grupo benzenossulfonato (PhSO₃-), um grupo benzenossulfonato mono- ou polissubstituído, um grupo mono- ou polialobenzenossulfonato, um grupo 2-bromobenzenossulfonato, um grupo 2,6-diclorobenzenossulfonato, um grupo pentafluorbenzenosulfonato, um grupo 2,6-dimetilbenzenossulfonato, um grupo
20 tosilato (TsO-) ou um nosilato (NsO-), ou outros bons grupos de saída equivalentes. O grupo hidróxi no composto de fórmula (15) também pode ser convertido em outros grupos de saída adequados de acordo com os procedimentos bem conhecidos na técnica. O grupo de saída pode ser qualquer
25 grupo de saída adequado na reação com um reagente nucleofílico com a inversão da configuração estereoquímica conhecida na técnica, incluindo, mas sem se limitar, aos

compostos revelados em M. B. Smith e J. March em "March's Advanced Organic Chemistry", Quinta edição, Capítulo 10, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, NY. (2001). O tratamento do composto de fórmula (16) sob condições de deslocamento nucleofílico (S_N2) usando azida de sódio, seguido por hidrogenação na presença de um catalisador de paládio forneceu o composto de fórmula (17). O composto de fórmula (17) foi, a seguir, condensado com anidrido málico substituído de fórmula (2a2) em diclorometano para produzir o composto de fórmula (6b), o qual foi, a seguir, submetido às condições de redução padrões aqui descritas para proporcionar o composto de fórmula (I), o qual é a seguir tratado sob condições de formação de sal de adição de ácido padrões, tal como tratamento com cloreto de hidrogênio em éter dietílico e trituração em acetato de etila, para produzir o sal, preferivelmente o sal de cloridrato, do composto de fórmula (I).

Os seguintes Esquemas Reacionais fornecem uma síntese de novo do anel pirrolidinol nos compostos de fórmula (II), enquanto retêm a configuração cis relativa nos materiais de partida.

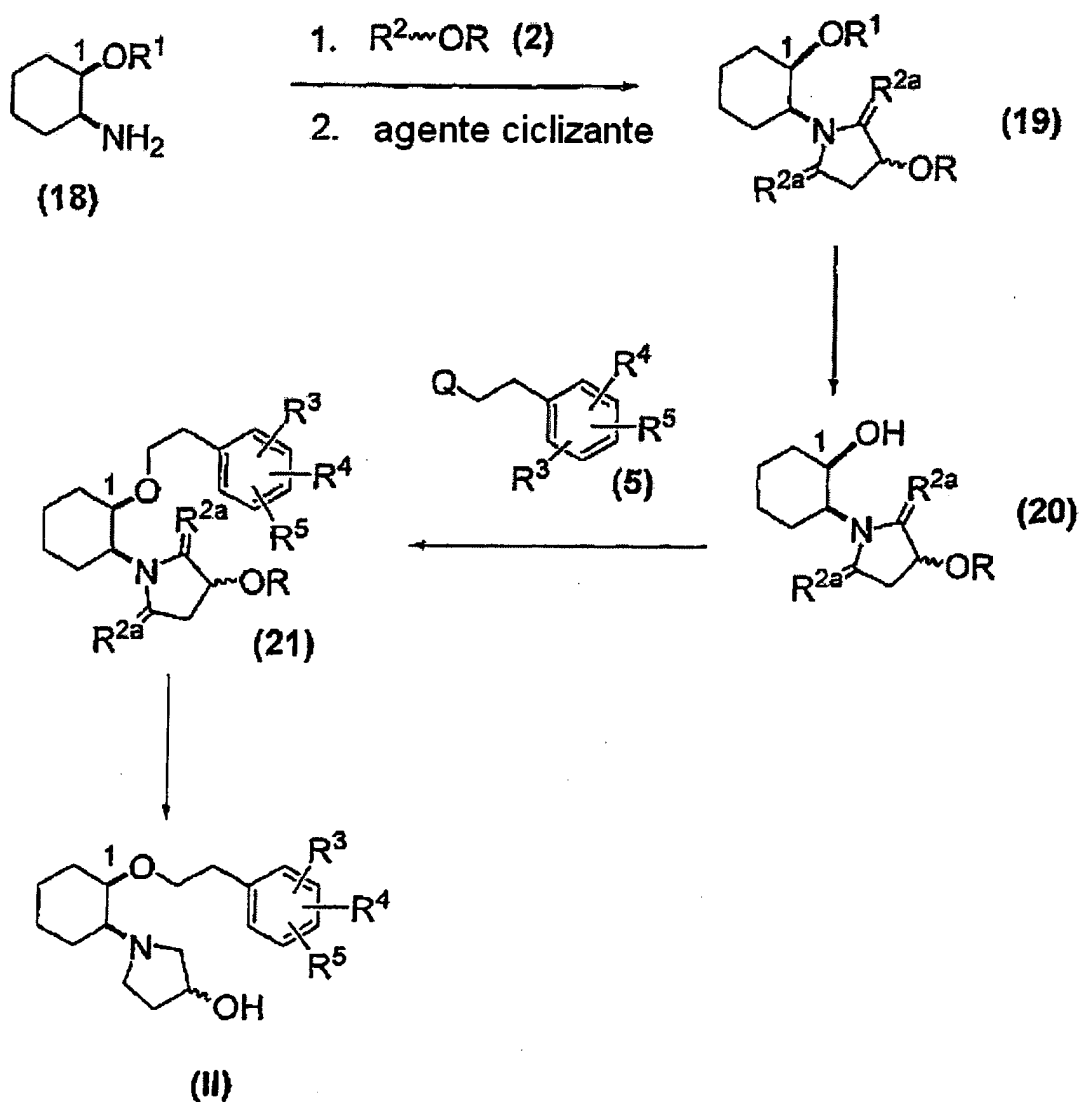
Em geral, compostos de fórmula (II), conforme estabelecidos acima no Sumário da Invenção, podem ser preparados de uma maneira similar conforme descrito acima no Esquema Reacional 1A e no Esquema Reacional 1B usando os seguintes materiais de partida, respectivamente:



Os mesmos reagentes e condições que foram empregados para fazer os compostos de fórmula (I) nos Esquemas Reacionais precedentes podem ser usados para fazer os compostos de fórmula (II) a partir dos materiais de partida acima. Por exemplo, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados conforme estabelecido no seguinte Esquema Reacional 2A, em que o agente ciclizante, os compostos de fórmula (2) e R, R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R⁵ e Q são definidos como no Esquema Reacional 1A acima:

10

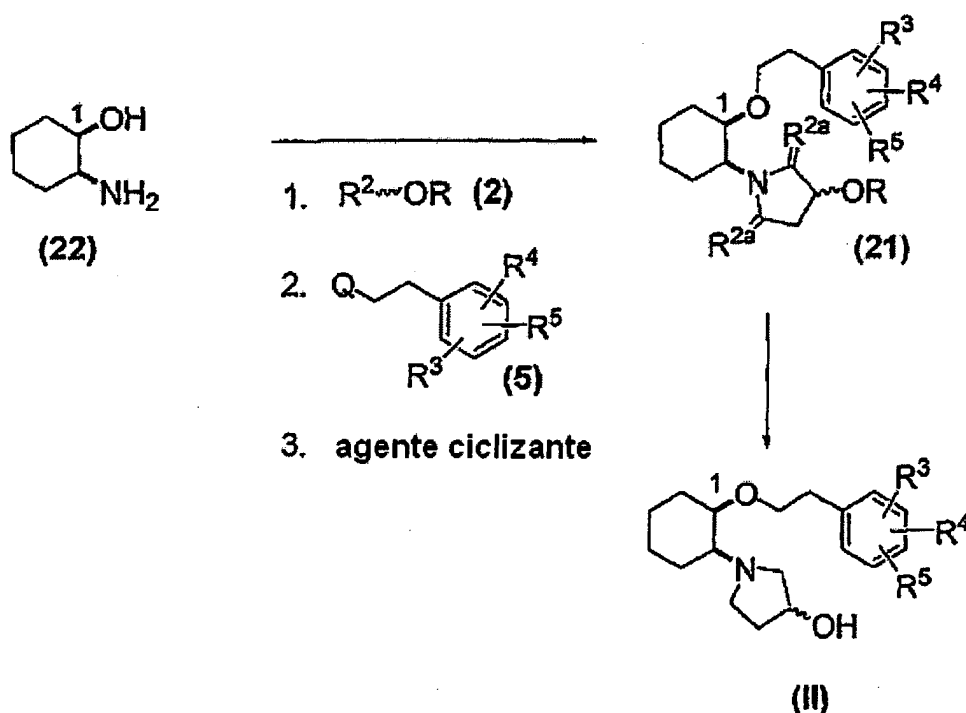
ESQUEMA REACIONAL 2A



Em geral, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados conforme é estabelecido acima no Esquema Reacional 2A de um modo similar à preparação dos compostos de fórmula (I) conforme estabelecido acima no Esquema Reacional 1A.

Alternativamente, outro método geral de preparo de forma estereosseletiva dos compostos de fórmula (II) é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 2B, em que Q, R, R², R^{2a}, R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima no Esquema Reacional 2A:

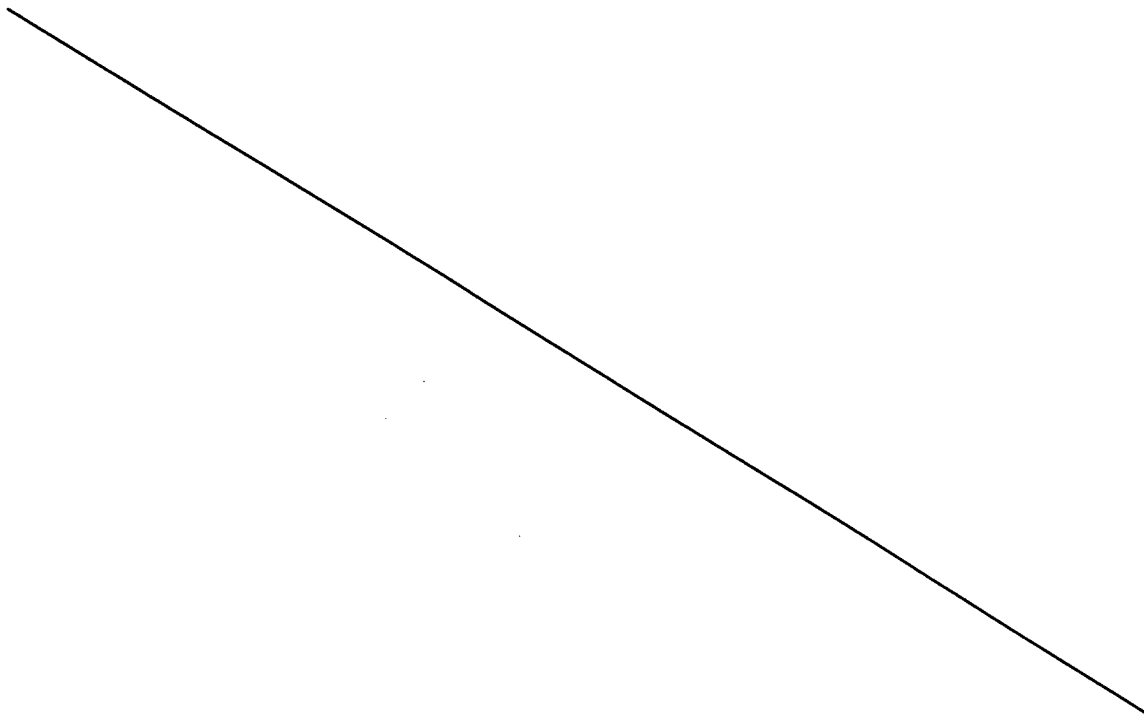
ESQUEMA REACIONAL 2B



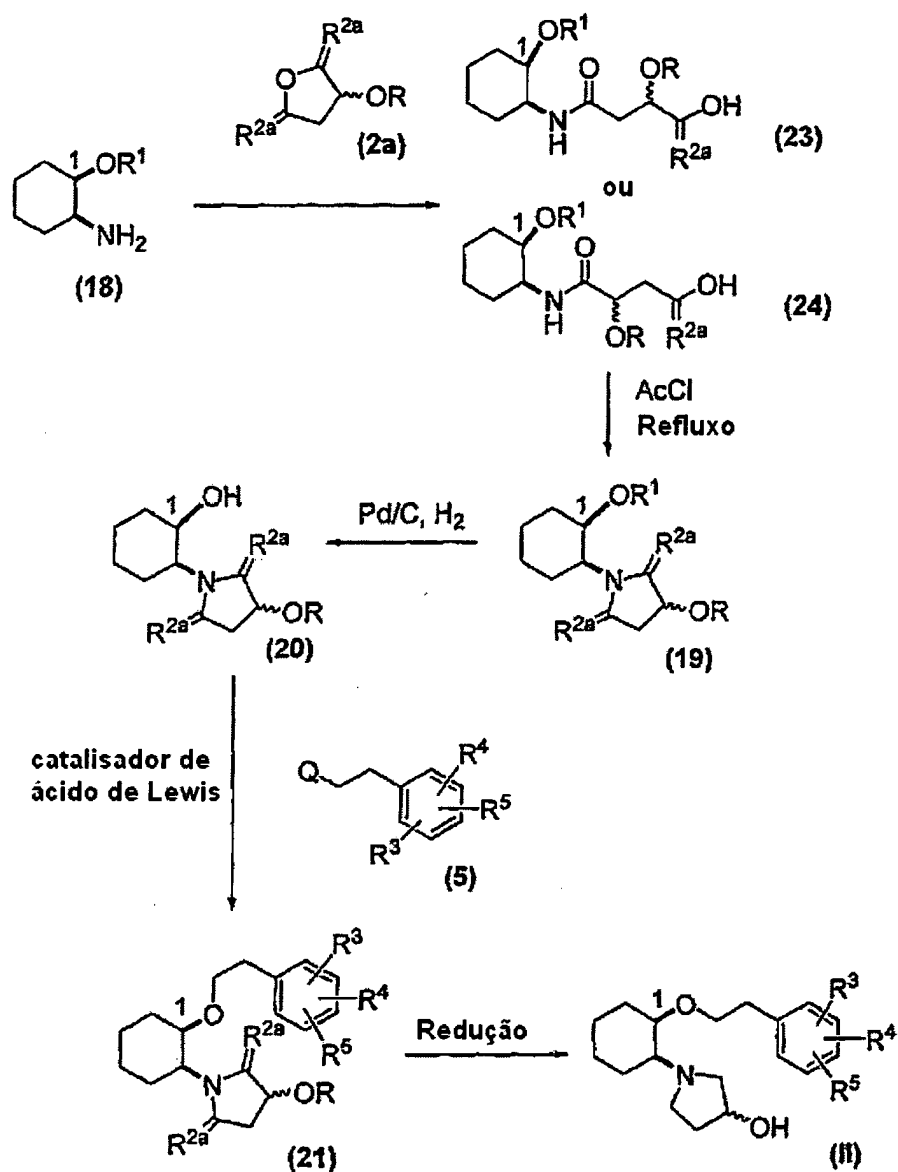
Em geral, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados pelo Esquema Reacional 2B acima de um modo similar à preparação dos compostos de fórmula (I) no Esquema Reacional 1B acima.

Tanto no Esquema Reacional 2A quanto no Esquema Reacional 2B, o "Q" nos compostos de fórmula (5) representa um bom grupo de saída o qual resulta na formação de um composto de fórmula (21), de forma que a configuração
5 relativa cis ou o arranjo espacial do grupo hidroxil no carbono na posição 1 no composto de fórmula (20) ou o composto de fórmula (22) é retida naquela do composto de fórmula (21), resultando na retenção da configuração relativa cis ou no arranjo espacial dos substituintes amino e éter no
10 anel cicloexil nos compostos de fórmula (II).

Um método mais específico de preparo de forma estereosseletiva dos compostos de fórmula (II) conforme estabelecido no Esquema Reacional 2A acima é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 2A1, em que R, R^{2a}, R³, R⁴, R⁵,
15 AcCl, R¹ e Q são conforme definido acima para o Esquema Reacional 1A1:



ESQUEMA REACIONAL 2A1

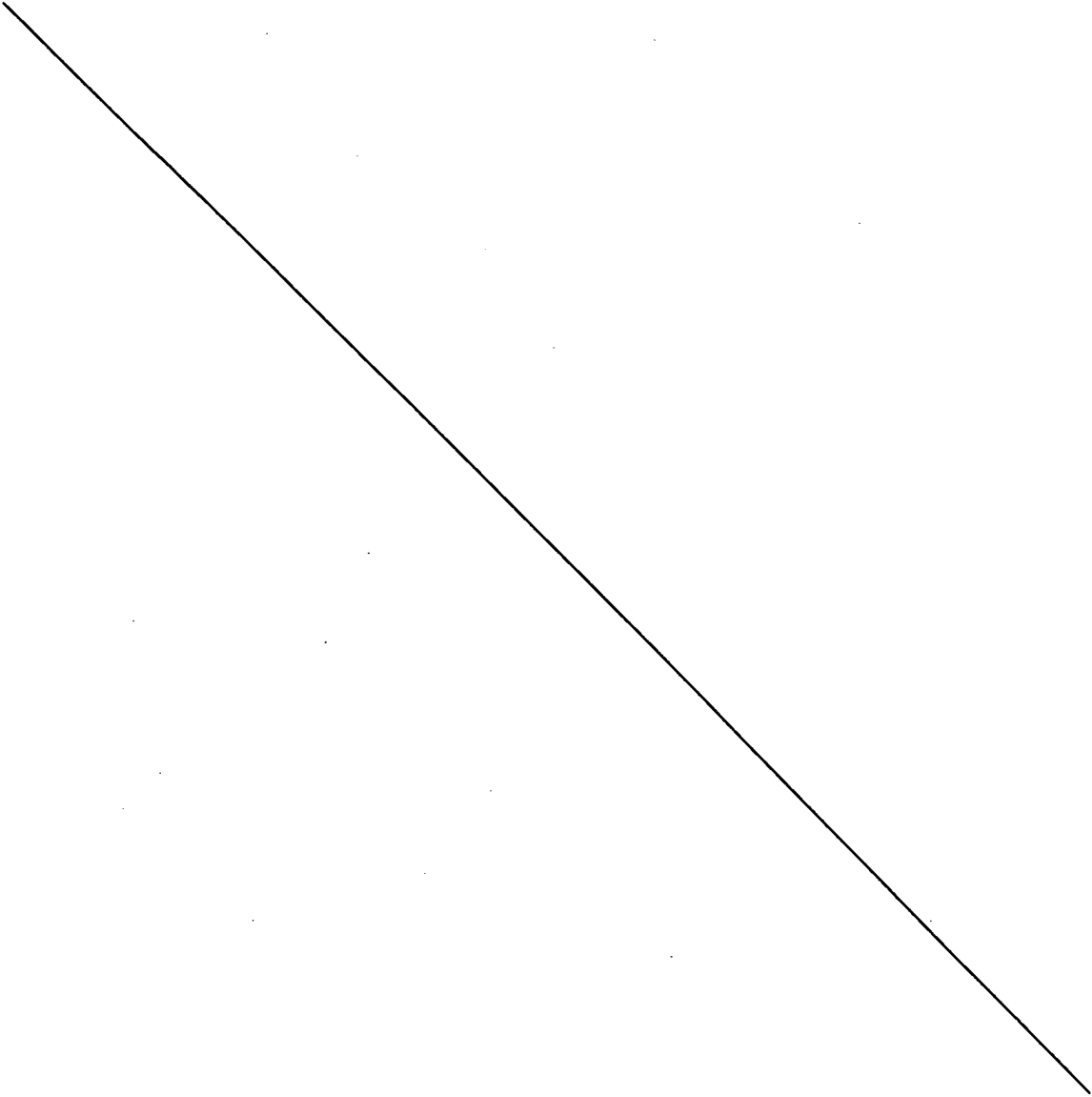


Em geral, os compostos de fórmula (II) são preparados pelo método revelado acima no Esquema Reacional 2A1 da mesma forma que os compostos de fórmula (I) são preparados no Esquema Reacional 1A1.

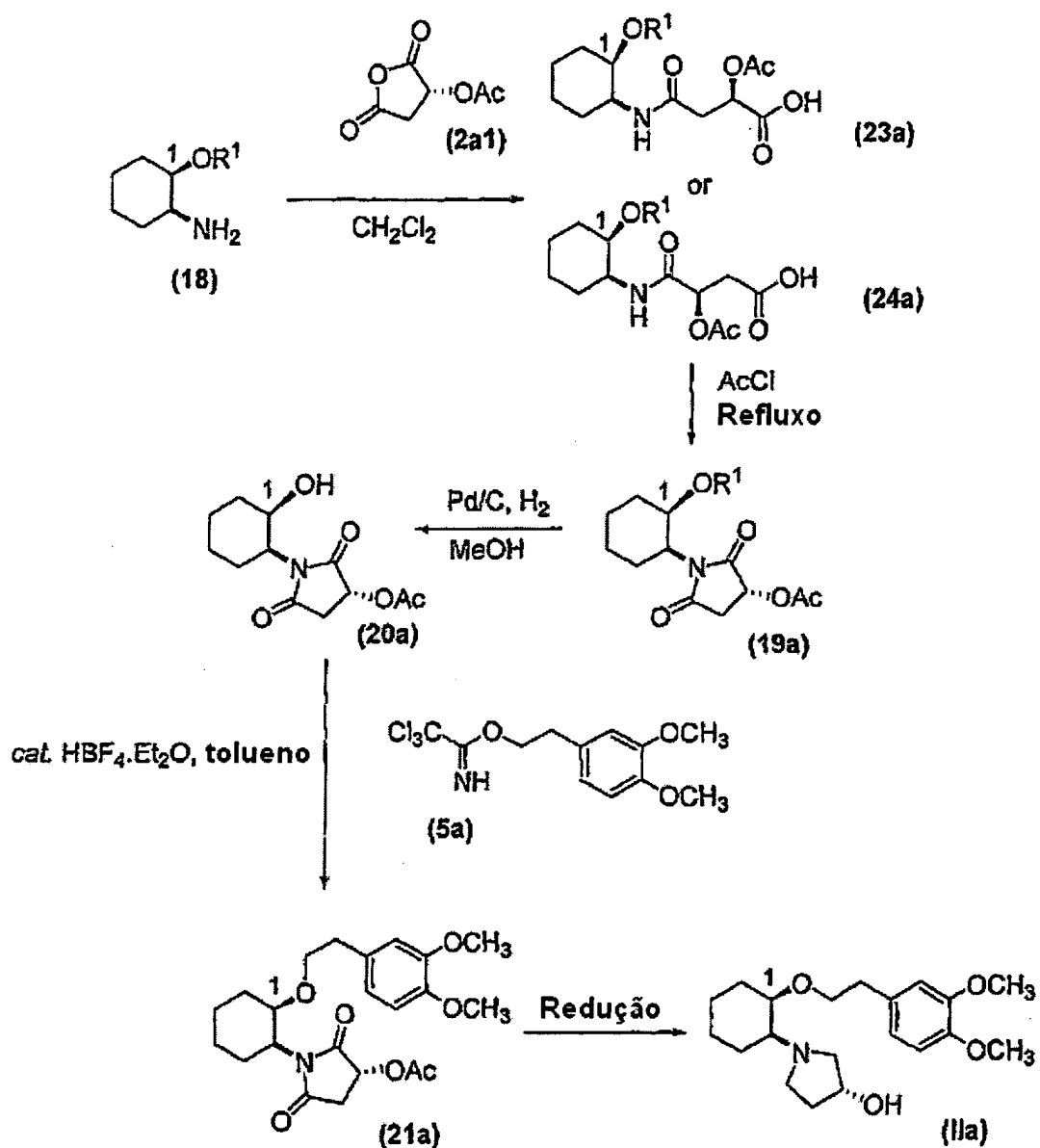
Alternativamente, os passos no Esquema Reacional acima podem ser efetuados sem o isolamento dos intermediários e/ou sem a remoção do solvente (isto é, sem a troca de solvente) para formar o composto de fórmula (21), o qual

pode, a seguir, ser tratado conforme estabelecido acima para formar o composto de fórmula (II).

Um método mais específico de preparo de forma estereosseletiva dos compostos de fórmula (II) conforme
5 estabelecido acima no Esquema Reacional 2A é ilustrado abaixo no Esquema Reacional 2A2 para o preparo do composto de fórmula (IIa), o qual é um composto de fórmula (II), onde R^1 representa um grupo protetor de oxigênio, preferivelmente benzil opcionalmente substituído, e Ac representa acetil:

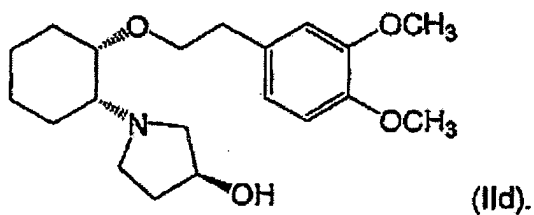
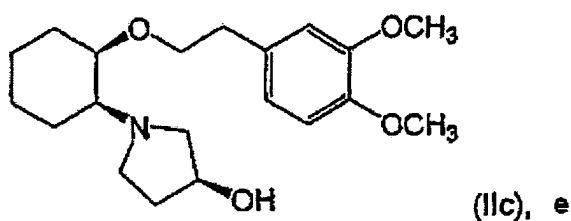
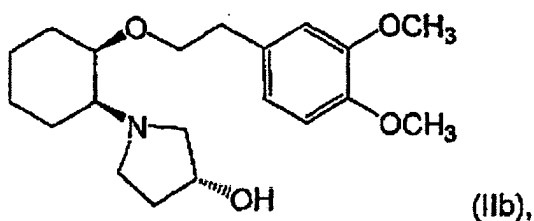


ESQUEMA REACIONAL 2A2



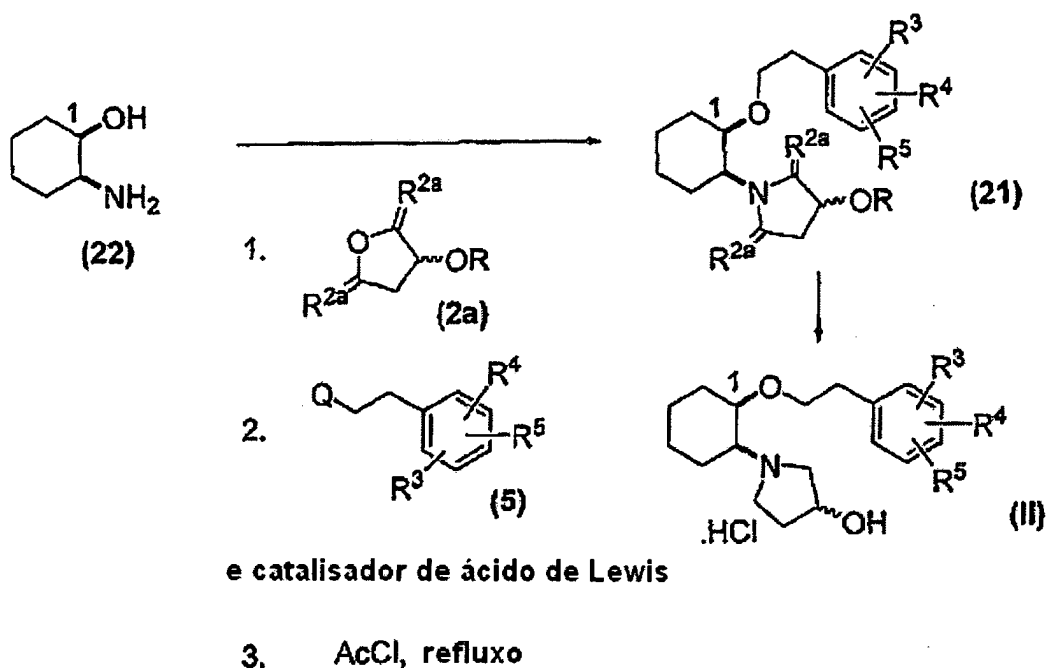
Em geral, o composto de fórmula (IIa) pode ser preparado no Esquema Reacional 2A2 acima de um modo similar ao qual os compostos de fórmula (I) são preparados no Esquema Reacional 1A2 acima. É entendido que, à luz da presente descoberta, os seguintes compostos de fórmula (IIb), fórmula (IIc) e fórmula (IId) podem ser preparados de

um modo similar àquele descrito acima pelo uso dos materiais de partida e reagentes apropriados:



Um método mais específico do preparo de forma estereosseletiva dos compostos de fórmula (II) conforme estabelecido acima no Esquema Reacional 2B, é ilustrado
 5 abaixo no Esquema Reacional 2B1 para o preparo dos compostos de fórmula (II), onde R, Ac, R^{2a}, R³, R⁴, R⁵ e Q são definidos conforme acima no Esquema Reacional 1B1:

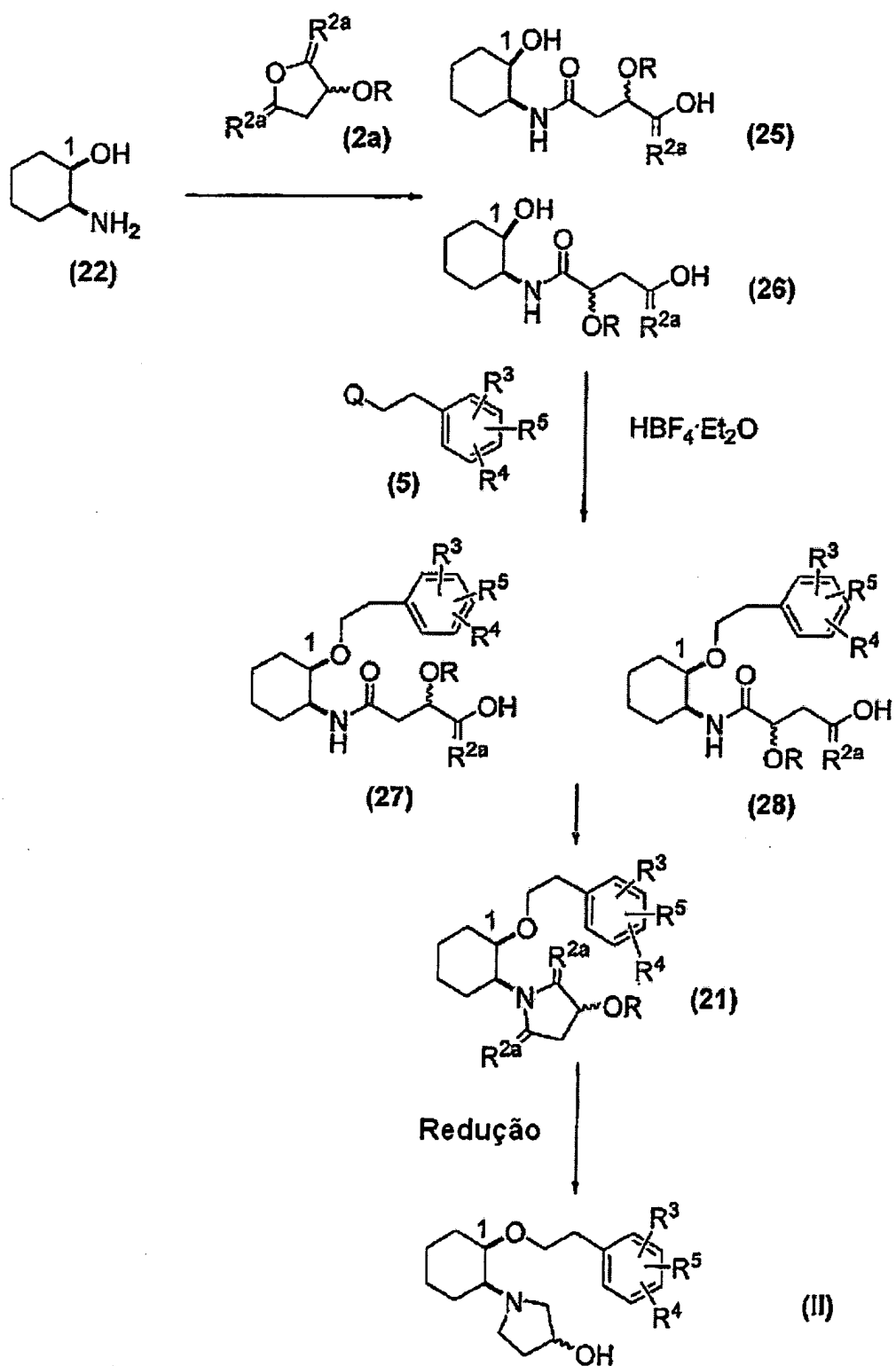
ESQUEMA REACIONAL 2B1



Em geral, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados pelo método mostrado acima no Esquema Reacional 2B1 de um modo similar ao da preparação dos compostos de fórmula (I) conforme estabelecido acima no Esquema Reacional 1B1.

Alternativamente, o Esquema Reacional 2B pode ser efetuado conforme mostrado abaixo no Esquema Reacional 2B2 onde R, R^{2a}, R³, R⁴, R⁵ e Q são definidos conforme acima no Esquema Reacional 1B2:

ESQUEMA REACIONAL 2B2



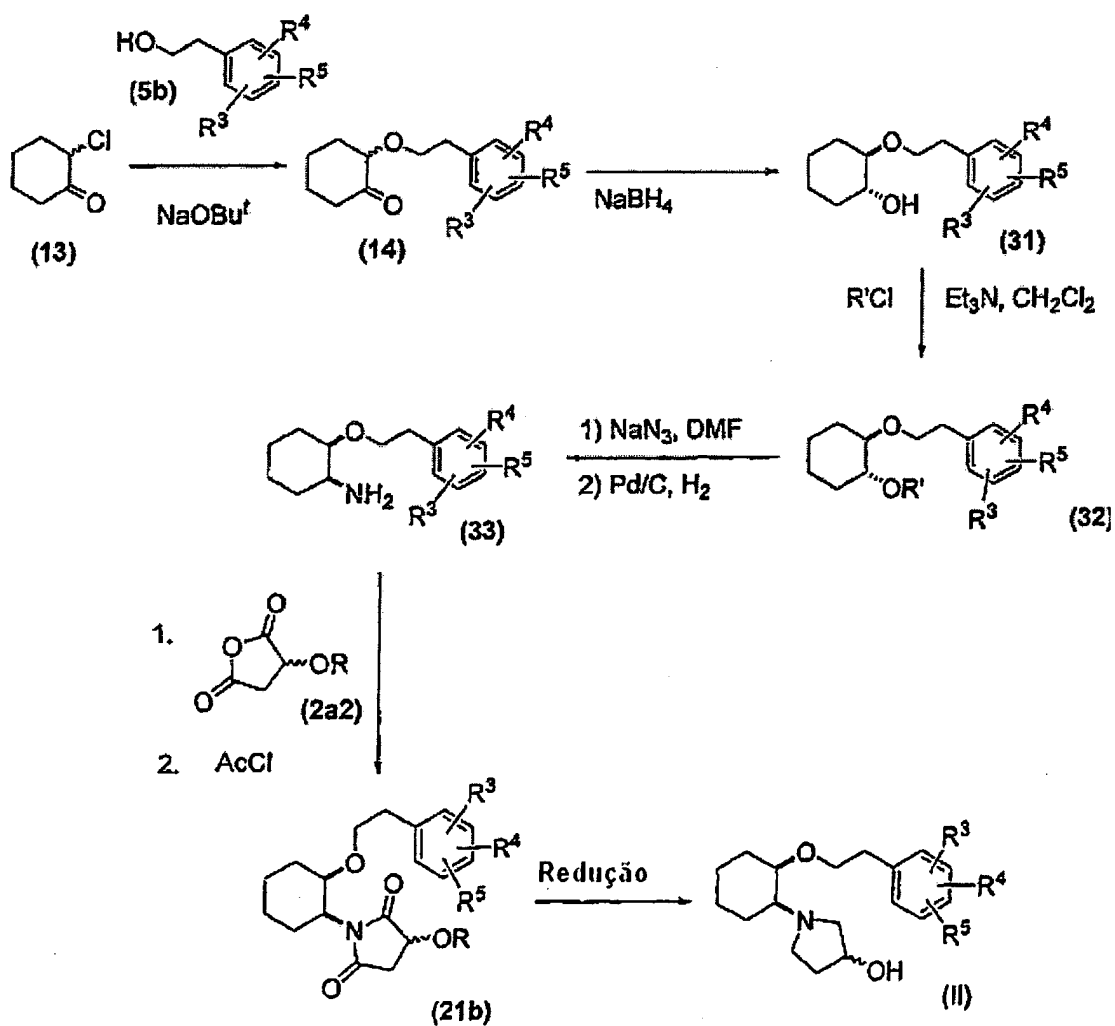
Em geral, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados conforme estabelecido acima no Esquema Reacional

2B2 de um modo similar ao da preparação dos compostos de fórmula (I) estabelecidos acima no Esquema Reacional 1B2.

Compostos de fórmula (II) também podem ser estereosseletivamente preparados por outro método da invenção conforme mostrado abaixo no Esquema Reacional 2C onde R é acil C₂-C₅, R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente substituído ou arilsulfonil opcionalmente substituído, R³, R⁴ e R⁵ são conforme é definido acima no Sumário da Invenção:

10

ESQUEMA REACIONAL 2C



Em geral, os compostos de fórmula (II) podem ser preparados pelo método revelado acima para o Esquema Reacional 2C de um modo similar àquele descrito acima para o preparo dos compostos de fórmula (I) conforme estabelecidos no Esquema Reacional 1C, exceto que, ao invés de um passo de redução assimétrica seguido por hidrogenação para produzir o intermediário correspondente de fórmula (15) no Esquema Reacional 1C, o composto de fórmula (14) no Esquema Reacional 2C acima pode ser tratado sob condições de redução padrões, tais como o tratamento com um agente redutor, preferivelmente NaBH_4 , para produzir o composto de fórmula (31), o qual é a seguir convertido no composto ativado de fórmula (32). O composto de fórmula (32) é, a seguir, tratado de um modo similar ao do composto de fórmula (16) no Esquema Reacional 1C para produzir o composto de fórmula (II).

As seguintes preparações são oferecidas a título de ilustração e não a título de limitação. A não ser que seja especificado de outra forma, os materiais de partida e os reagentes podem ser obtidos de casas de fornecimento comerciais bem conhecidas, por exemplo, Sigma-Aldrich Fine Chemicals (St. Louis, Missouri), e são de grau e pureza padrões; ou podem ser obtidos por procedimentos descritos na técnica ou adaptadas dela, onde procedimentos adequados podem ser identificados através do Chemical Abstracts e de índices para isso, conforme desenvolvido e publicado pela American Chemical Society (Washington, DC).

PREPARAÇÃO 1

Ácido 2-(R)-acetóxi-N-(2R-benziloxicicloexil)succinâmico
(7a) ou ácido 3-(R)-acetóxi-N-(2R-benziloxicicloexil)
succinâmico (8a)

5 A uma solução agitada de (1R,2R)-2-benziloxici-
cloexilamina (1) (BASF, WO 96/23894, N° de Registro CAS
216394-06-8, 0,80 g, 3,90 mmol) em diclorometano anidro (10
mL) foi adicionado anidrido 2R-acetilmálico (2a1) (781 mg,
4,94 mmol) em pequenas porções. A reação foi deixada agitar
10 em temperatura ambiente sob atmosfera inerte até ser
observado o consumo total do material de partida por HPLC;
Quando a reação foi considerada completa, os voláteis foram
removidos sob vácuo para produzir (7a)/(8a) como um sólido
branco (1,45 g, rendimento quantitativo); MS (ES+) 364,2
15 [M+H]⁺, 386,2 [M+Na]⁺, 727,4 [2M+H]⁺, 749,4 [2M+Na]⁺; MS (ES-)
362,1 [M]⁻, 725,3 [2M]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12-1,41
(m, 4H), 1,58-1,61 (m, 1H), 1,73-1,76 (m, 1H), 2,02 (s, 3H,
CH₃), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, J = 5,6 Hz), 3,19-
3,28 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 4,58-
20 4,63 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz), 7,21-
7,34 (m, 5H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20,72, 23,68, 23,93,
29,91, 30,68, 36,24, 52,99, 69,68, 69,82, 69,85, 78,84,
127,59, 127,63, 127,77, 127,80, 128,34, 128,39, 128,51,
138,42, 168,55, 169,60, 173,48.

25

PREPARAÇÃO 2

Acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-benziloxicicloex-1-il)-2,5-
dioxopirrolidin-3-ila (3a)

Ácido 2R- ou 3R-acetóxi-N-(2R-benziloxicicloexil)

succinâmico (7a)/(8a) (1,40 g, 3,85 mmol) foi dissolvido em cloreto de acetila (15 mL). A solução homogênea resultante foi submetida a refluxo a 60°C por 45 minutos. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo resultante foi adicionalmente seco sob alto vácuo para produzir acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-benziloxicicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (3a) como um xarope amarelo pálido, límpido;

MS (ES+) 346,1 [M+H]⁺, 363,2 [M+H₂O]⁺, 368,1 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24-1,32 (m, 3H), 1,66-1,80 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,12-2,29 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,95-4,07 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H), 5,05 (br s, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20,58, 23,90, 24,89, 27,87, 31,32, 35,39, 56,12, 66,78, 70,54, 75,64, 127,50, 128,27, 128,99, 138,83, 169,71, 173,33, 173,49

PREPARAÇÃO 3

Acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-hidroxícicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (4a)

A uma solução de éster (1R,2R)-benziloxicicloexil-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)ílico do ácido acético (3a (1,1 g, 3,18 mmol) em MeOH foi adicionado Pd-C a 10% (110 mg) e o recipiente reacional foi esguichado duas vezes com H₂. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob H₂ (balão carregado). Depois de 4 horas, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir éster 1R,2R-hidroxícicloexil-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)ílico do ácido acético (4a) como uma espuma higroscópica branca (0,82 g,

99% de rendimento); MS (ES+) 256,1 [M+H]⁺, 533,1 [2M+Na]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11-1,34 (m, 3H), 1,64-1,75 (m, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,22 (br s, 1H), 2,63 (dd, 1H, J = 18,0 Hz, 4,8 Hz), 3,11 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 18 Hz), 3,82 (ddd, 1H, J = 4,16 Hz, J = 10,6 Hz, J = 12,8 Hz), 4,16 (ddd, J = 4,4 Hz, J = 10,4 Hz, J = 14,8 Hz), 5,34 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 4,8 Hz); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20,52, 24,16, 24,98, 27,77, 35,03, 35,40, 58,44, 67,43, 68,40, 170,11, 173,89, 174,08.

10

PREPARAÇÃO 4

3,4-(dimetoxifenetóxi)tricloroacetimidato (5a)

A um frasco reacional foi carregado álcool 3,4-dimetoxifenetílico (50 mL) e a mistura resultante foi ajustada para 12°C (9-15°C). Hidróxido de potássio sólido (5,0 g, 1,62 equiv) e cloreto de metiltributilamônio (solução 75% em peso em água; 0,4 g, 0,02 equiv) foram carregados no frasco reacional. Sob agitação máxima, tricloroacetonitrila (10,0 g, 1,26 equiv.) foi carregada lentamente no frasco reacional através de um funil de
adição, enquanto a temperatura do pote foi mantida < 15°C. A
mistura reacional foi agitada a 12°C (9-15°C) por 1-4 horas. A mistura reacional foi diluída com éter metil-terc-butílico (MTBE) (20 mL), a seguir esfriada até 3°C (0-6°C). Depois, a
camada de MTBE foi lavada com água (3 x 20 mL) a 3°C (0-
6°C). A solução de MTBE foi concentrada sob pressão reduzida
até a secura numa temperatura de banho máxima de 40°C, e
etanol (55°C) foi adicionado ao resíduo remanescente e a
mistura foi agitada a 25°C (22-28°C) até ser obtida uma

solução límpida. A solução etanólica foi esfriada até 0°C (-3 a 3°C) para permitir a cristalização do produto. A pasta foi diluída com água (77 mL) e a mistura foi agitada a 0°C (-3 a 3°C) por ~ 1 h. A pasta foi filtrada e rinsada com
 5 água gelada (0-6°C) (36 mL). A torta úmida foi seca sob vácuo em temperatura ambiente (15-25°C) até o conteúdo de umidade (KF) ser menor do que 0,05% para produzir 3,4-(dimetoxifenetóxi)tricloroacetimidato (5a) como um sólido cristalino branco sujo (90-95% de rendimento); ¹H-NMR (300
 10 MHz, CDCl₃) δ 2,97 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂), 3,81 & 3,79 (2 s, 6H, 2 x OCH₃), 4,42 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂O), 6,77-6,75 (m, 3H, Ar), 8,22 (br s, 1H, NH)

PREPARAÇÃO 5

Éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexil}-2,5-
 15 dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a)

Uma solução de éster 1R,2R-hidroxícicloexil-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)-ílico do ácido acético (4a) (0,75 g, 3,08 mmol) em tolueno (8 mL) foi esfriada até 0°C. Complexo éter dietílico do ácido tetrafluorbórico (0,2 equiv, 87 µL)
 20 foi carregado no frasco e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por ~ 30 min. Uma solução de 3,4-(dimetoxifenetóxi)tricloroacetimidato (5a) (1,05 g, 1,05 equiv.) em tolueno (5 mL) foi adicionada através de uma seringa durante 15 - 20 min. A mistura reacional foi agitada
 25 em temperatura ambiente até a reação completar. Ao completar, a mistura reacional foi esfriada até -10°C e a tricloroacetamida precipitada foi filtrada. A torta foi rinsada com tolueno gelado (10 mL) e o filtrado de tolueno

foi lavado sucessivamente com água (15 mL) e salmoura (15 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO_4 anidro), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um xarope marrom claro. O produto bruto foi purificado por

5 cromatografia em coluna flash (sílica gel; EtOAc:hexano, 1:4 v/v) para produzir éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a) como um xarope incolor espesso (0,92 g, 75% de rendimento): MS (ES⁺) 420,2 [M+H]⁺, 437,2 [M+H₂O]⁺, 442,2

10 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,33 (m, 3H), 1,61-1,75 (m, 3H), 1,91-2,02 (m, 1), 2,07 (s, 3H), 2,17-2,20 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 18 Hz), 2,59-2,76 (m, 3H), 3,13 (ddd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 8,8 Hz, J = 14,4 Hz), 3,77-3,93 (m, 9H), 4,71 (br s, 1H), 6,46-6,67 (m, 2H), 6,77-

15 6,79 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20,35, 23,85, 24,87, 28,04, 30,88, 35,07, 35,84, 55,66, 55,70, 55,72, 66,72, 68,81, 75,02, 110,95, 111,99, 112,52, 132,21, 147,09, 148,29, 169,54, 173,16, 173,57.

PREPARAÇÃO 6

20 Preparação do éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a) através do processo de um pote (acilação, eterificação e ciclização)

A uma solução gelada (0°C) de 1R,2R-aminocicloexanol (1a) (1,00 g, 8,68 mmol) em diclorometano (17,4 mL)

25 sob nitrogênio foi adicionado anidrido 2R-acetilmálico (2a1) (1,44 g, 9,11 mmol). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por 1,5 h. 3,4-(dimetoxifenetóxi)tricloroacetimidato (5a) (3,41 g, 10,4

mmol) foi adicionado numa única porção e a solução foi subsequentemente esfriada até 0°C. HBF₄ (359 µL, 54% em Et₂O, 2,60 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 2,5 h. Cloreto de acetila (15 mL) foi adicionado
 5 através de uma seringa, e a solução foi elevada até refluxo por 1 h, e a seguir deixada esfriar até a temperatura ambiente antes da remoção do solvente *in vacuo*. O resíduo foi ressuspenso em acetato de etila (25 mL) e água (25 mL), as camadas orgânicas foram separadas e a camada aquosa foi
 10 extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com H₂O (25 mL) e salmoura (25 mL), secas em MgSO₄ (anidro), filtradas e o solvente foi removido *in vacuo*. Cromatografia em coluna flash do resíduo em sílica gel (35% de EtOAc/
 15 hexanos) produziu éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a) como um óleo amarelo viscoso (680 mg, 19% de rendimento); MS (ES⁺) 420,1 [M+H]⁺, 437,1 [M+H₂O]⁺, 442,0 [M+Na]⁺.

PREPARAÇÃO 7

20 Preparação de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ia))

A uma solução de éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetoxi)cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a) (0,5 g, 1,19 mmol) em THF anidro (2 mL) foi
 25 adicionada solução de complexo borano-THF (1M, 8,0 mL) sob N₂. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi esfriada até 0°C e interrompida lentamente pela adição de uma solução de MeOH

(5,0 mL) saturada com gás HCl e concentrada sob vácuo para produzir um xarope amarelo pálido. A trituração do xarope em Et₂O (10 mL) produziu o sal de monoclорidrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Ia) como um sólido branco-sujo (340 mg, 74% de rendimento) com 79,5% de pureza por HPLC; ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ 7,05-7,02 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H, J = 2 Hz, 8 Hz), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (sobrepondo dt, 1H, J = 6Hz, 9 Hz), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,31-3,01 (m, 5H), 2,97-2,79 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 5H), 1,45-1,12 (m, 4H).

Pureza isomérica: 99,6% ee de sal de cloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Ia) vs sal de cloridrato de (3R)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Ib).

Pureza isomérica: 4,02% de sal de cloridrato de (3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Ic) observado.

PREPARAÇÃO 8

De uma forma similar à estabelecida acima na Preparação 1-Preparação 7, os seguintes compostos de fórmula (I) são preparados:

(3R)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol, (Composto de fórmula (Ib)), ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ 7,06-7,01 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H, J = 8, J = 2), 4,43 (br s, 1H), 4,06 (sobrepondo t, 1H, J = 9, J = 6), 3,87-3,86 (dois s, 2 x 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,52-2,80 (m, 8H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,12-1,70 (m, 5H), 1,47-1,10 (m,

4H);

(3S)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol, (Composto de fórmula (Ic)), $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 6,88-6,82 (m, 2H), 6,78-6,73 (m, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,71, 3,69, (dois s, 2 x 3H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,40-2,94 (m, 6H), 2,80-2,62 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,03-1,55 (m, 5H), 1,32-0,95 (m, 4H); e

(3S)-1-[(1S,2S)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol, (Composto de fórmula (Id)), $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ 7,06-7,01 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, $J = 8$, $J = 2$), 4,40 (br s, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,88, 3,87 (dois s, 2 x 3H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,50-2,80 (m, 8H), 2,37-2,30 (m, 1H), 2,10-1,73 (m, 5H), 1,45-1,10 (m, 4H).

PREPARAÇÃO 9

15 Acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)-etóxi]-cicloexil}-(3R)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila

A. A uma solução de acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-hidroxicicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (4a) (13,5 g, 53,1 mmol) em tolueno anidro (80 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado $\text{HBF} \cdot \text{OEt}_2$ (3,40 g, 21,2 mmol, 2,90 mL). A mistura foi agitada por 15 minutos e uma solução de 2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etil-2,2,2-tricloroacetimidato (23,5 g, 58,4 mmol) em tolueno anidro (100 mL) foi adicionada através de um funil de adição num período de 30 minutos. A solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 3 horas. Água (100 mL) foi, a seguir, adicionada e agitada por 15 minutos. NaHCO_3 aquoso a 10% (10 mL) foi também adicionado lentamente e

agitado até não ser mais observado desprendimento de gás. A mistura foi, a seguir, transferida para um funil de separação e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com NaHCO₃ aquoso a 10% (3 x 150 mL),
 5 água (150 mL) e salmoura (100 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi dissolvido em tolueno (200 mL) e esfriado a -20°C por 18 h para precipitar o subproduto tricloroacetamida. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado.

10 B. O procedimento acima foi repetido com acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-hidrox cicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (30,5 g, 0,120 mol). O produto bruto das duas reações foram combinados e purificados por cromatografia em coluna (hexanos-EtOAc, 4:1, v/v). O produto da cromatografia
 15 foi dissolvido em tolueno (200 mL) e esfriado até -20°C por 48 horas para retirar por precipitação o subproduto de tricloroacetamida remanescente. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para produzir acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-2,5-
 20 dioxopirrolidin-3-ila (49,5 g, 58% de rendimento combinado) como um óleo amarelo claro; MSD (ESI): 496,1 [M+H]⁺, 518,1 [M+Na]⁺.

PREPARAÇÃO 10

Cloridrato de (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-
 25 metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-pirrolidin-3-ol

A uma solução de acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-2,5-dioxipirrolidin-3-ila (49,0 g, 100 mmol) em THF anidro (100 mL) sob

nitrogênio foi adicionado lentamente $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (solução 1,0 M em THF, 400 mmol, 400 mL). A solução foi aquecida até 80°C e agitada por 3 horas. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e metanol (100 mL) foi adicionado lentamente até não ser mais observado desprendimento de gás. A solução foi concentrada e HCl metanólico (solução 1,25 M em CH_3OH , 500 mL) foi adicionado. A solução foi aquecida até 80°C e agitada por 1 hora. A solução esfriada foi, a seguir, concentrada para produzir (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-pirrolidin-3-ol (50,8 g, rendimento quantitativo) como um xarope amarelo. O produto bruto foi usado no próximo passo sem purificação adicional; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,45 (br s, 1H), 7,50-7,10 (m, 5H), 6,90-6,60 (m, 3H), 4,22 (br, s, 1H), 4,00-3,85 (m, 5H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,35-2,50 (m, 7H), 2,45-2,20 (m, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,90-1,50 (m, 3H), 1,35-1,05 (m, 6H); MS (ESI): 426,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

PREPARAÇÃO 11

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ie))

Uma solução de composto (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-pirrolidin-3-ol (50,3 g, 100 mmol) em metanol (250 mL) foi transferida para uma garrafa agitadora Parr que foi previamente carregada com Pd/C (10% p/p, 4,0 g) como uma pasta em água. A garrafa foi colocada num hidrogenador Parr e evacuada. A pressão de hidrogênio (60 psi) (4.136,9 Pa) foi, a seguir, aplicada e o recipiente foi agitado por 1 hora. A mistura foi filtrada

através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em água (250 mL) e lavado sucessivamente com acetato de etila (3 x 200 mL) e clorofórmio (10 x 150 mL). A solução aquosa foi saturada com NaCl e lavada com diclorometano (4 x 200 mL). O extrato orgânico combinado foi concentrado e NaHCO₃ aquoso 5% (200 mL) foi adicionado ao resíduo. A suspensão foi agitada por 30 minutos e, a seguir, extraída com acetato de etila (8 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados para produzir um pó amarelado. O pó foi, a seguir, triturado com acetato de etila (3 x 50 mL) e submetido a alto vácuo (bomba de óleo) para produzir (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (15,6 g, 43% de rendimento) como um pó branco; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82 (d, 1H, J = 8,0), 6,75 (br s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 8,0), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,56 (q, 1H), 3,33 (td, 1H), J = 7,6, J = 3,6), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 3H), 2,65 (dd, 1H, J = 10, J = 5,2), 2,55-2,38 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,41-1,15 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 23,25, 23,68, 27,59, 29,21, 34,42, 36,70, 48,84, 56,06, 59,93, 63,68, 69,83, 71,29, 79,59, 111,98, 114,60, 121,65, 131,35, 144,23, 146,67; IR: 3436 (O-H estiramento), 1591, 1515, 1272, 1098, 1030, 851 cm⁻¹; MS (ESI) 336,2 (M+H)⁺

PREPARAÇÃO 12

Acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)-ila

A uma solução esfriada (0°C) de acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-hidroxicicloexil)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (15,0 g, 58,7 mmol) em diclorometano anidro (100 mL) foi adicionado complexo de éter dietílico do ácido tetrafluorbórico (3,2 mL). A mistura reacional resultante foi agitada a 0°C por 20 minutos antes da adição de uma solução de 2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)-etil-2,2,2-tricloroacetimidato (24,8 g, 61,6 mmol, 1,05 equiv.) em diclorometano (100 mL) através de um funil de adição durante 30 minutos. A mistura reacional foi agitada a 0°C até a reação ser considerada completa por análise de HPLC. A mistura reacional foi interrompida com água (250 mL). A camada orgânica foi separada da camada aquosa e subsequentemente lavada com NaHCO₃ diluído (solução 5% em peso, 2 x 100 mL) e água (5 x 100 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO₄ anidro), filtrada e concentrada sob pressão reduzida até ~ 100 mL de solução. A solução foi esfriada a -20°C por 24 horas e o precipitado (tricloroacetamida) foi removido por filtração. O filtrado foi ainda concentrado até um volume de ~ 40 mL. Esse processo foi repetido três vezes até a massa de subproduto (tricloroacetamida) ser removida. Depois da terceira filtração, o filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)-ila como um xarope amarelo pálido (25 g, 86% de rendimento).

PREPARAÇÃO 13

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol

A uma solução de acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)-ila (42,0 g, 84,8 mmol) em THF anidro (300 mL) a 0°C foi adicionada solução de complexo de borano-THF (1,0 M, 297 mL, 3,5 mol de equivalentes) sob N₂ através de um funil de adição num período de 60 minutos. A mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 60 minutos. A mistura reacional foi esfriada até 0°C e interrompida lentamente pela adição de metanol (~ 15 mL). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para remover o THF e ao resíduo foi adicionada solução de HCl metanólico (~ 1,25 M em metanol, 297 mL, 3,5 equivalentes). A solução foi, a seguir, aquecida a 70 - 80°C por 2 horas. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para produzir (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol como um xarope incolor (35,0 g, 89% de rendimento). A amostra foi usada diretamente sem purificação adicional no próximo passo.

PREPARAÇÃO 14

20 (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (If))

Ao composto (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (35,0 g, 75,8 mmol) foi adicionado metanol (150 mL). Essa solução foi transferida para uma garrafa Parr e Pd/C (10% p/p em carbono ativado) foi adicionado em porções enquanto mantendo uma atmosfera de N₂ através da mistura reacional. Pressão de hidrogênio (60 psi) (4.136,9 Pa) foi, a seguir, aplicada e o

recipiente foi agitado por 3 horas, depois do que HPLC mostrou o completo consumo do material de partida. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado para produzir (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol como um xarope incolor. O produto bruto foi dissolvido em solução de HCl aquosa 1 M (450 mL) e lavada com clorofórmio (8 x 250 mL). A camada aquosa foi, a seguir, saturada com NaCl sólido (100 g) e a solução foi extraída com diclorometano (8 x 200 mL). Os extratos de diclorometano combinados foram secos (MgSO₄ anidro), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol como um xarope incolor; ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,01 (d, H, J = 8,0), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,02 (sobrepondo dt, 1H, J = 5,2, J = 10,1), 3,85 (s, 3H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,46-2,81 (m, 7H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,11-1,74 (m, 5H), 1,41-1,10 (m, 4H); IR: 3439 (O-H estiramento), 1592, 1510, 1098, 1022 cm⁻¹; MS (ESI) 336,1 (M+1)⁺.

20

PREPARAÇÃO 15

De uma forma similar àquela estabelecida acima na Preparação 9-Preparação 14, mas usando os materiais de partida apropriadamente substituídos, os seguintes compostos de fórmula (I) foram preparados:

25

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-etóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol, (Composto de fórmula (Ig)); e

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-etóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ih)).

PREPARAÇÃO 16

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol

(Preparação do composto de fórmula (Ia) sem troca de solvente)

- 5 A. A uma solução agitada de (1R,2R)-2-benziloxicicloexilamina (1) (125 g, 0,609 mmol) em tolueno (1620 g) foi adicionado anidrido 2R-acetilmálico (2a1) (129 g, 0,816 mol, 1,34 equiv.) em pequenas porções como um sólido. A mistura reacional foi agitada a 65°C sob atmosfera inerte. Depois de
- 10 4 horas de agitação, nenhum material de partida foi observado por HPLC. A mistura reacional foi esfriada até 48 - 50°C e cloreto de acetila (107 g, 1,37 mol, 2,24 equiv.) foi adicionado. A mistura foi aquecida até 60°C produzindo uma solução límpida e foi agitada na última temperatura por
- 15 mais 3 horas. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente. Depois de deixar em repouso em temperatura ambiente por 16 horas, o excesso de cloreto de acetila foi removido por destilação em pressão ambiente. A destilação foi interrompida até ponto de ebulição alcançar
- 20 uma temperatura de ca. 105°C. Da mistura reacional foram removidos por destilação 172 g (cloreto de acetila e tolueno) para receber 1714 g de acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-benzilcicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (3a) em tolueno.
- 25 B. A uma solução de acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-benzilcicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (3a) em tolueno (446 g, 0,151 mol) foi adicionado Pd/C a 10% (6,3 g, 50% em peso úmido de água) e o recipiente reacional foi

esguichado duas vezes com H₂. A mistura reacional foi agitada a 18°C sob H₂ (5 bar) (5.000 Pa) por 8 horas e a 45°C sob H₂ (5 bar) (5.000 Pa) por 15,5 horas. O progresso da reação foi monitorado por HPLC. A mistura reacional foi
5 filtrada, o filtrado foi lavado com tolueno e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir acetato de 3-(R)-1-[(1R,2R)-2-hidroxicicloexil]-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (4a) como uma espuma higroscópica branca (46,0 g).

C. A uma solução esfriada (0°C) de acetato de 3-
10 (R)-1-[(1R,2R)-2-hidroxicicloexil]-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (4a) (120,6 g) em 800 g de tolueno foi adicionado 12,5 g de éter dietílico do ácido tetrafluorborônico. Depois da adição a solução foi deixada aquecer até 20°C. A seguir 171 g de 3,4-(dimetoxifenetóxi)tricloracetimidato (5a) (0,54 mol) em
15 tolueno (600 g) foi adicionado num período de 1 hora. A mistura reacional foi deixada agitar por mais 30 min até a reação ser considerada completa por HPLC. No completamento, a mistura reacional foi esfriada até -15°C e a tricloroacetamida precipitada foi filtrada. O filtrado foi lavado
20 com água (5 x 100 g). Da camada orgânica uma parte do solvente foi removida por destilação para receber uma solução de um produto orgânico seco de acetato de 3-(R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (6a). À solução foi adicionado 10 g de
25 tolueno para receber 471,5 g de solução, a qual contém 29,9 % de acetato de 3-(R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (6a) (141 g).

D. À solução esfriada (0°C) de acetato de 3-(R)-

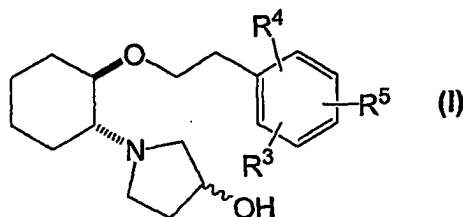
1-((1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (6a) (29,9% em tolueno) foi lentamente adicionada uma solução de complexo borano-THF (1M, 3,5 mol eq., 1016 g) sob N₂ num período de 3,5 horas. A mistura reacional foi aquecida em refluxo por 1 h. A mistura reacional foi esfriada até 0°C e lentamente interrompida pela adição de uma solução de HCl metanólico (~ 2,5 M em metanol, 373 g). A solução foi, a seguir, aquecida em refluxo por 2 horas (62 - 66°C) e a hidrólise do complexo de borano foi monitorada por HPLC. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão para obter (3R)-1-((1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil)-3-pirrolidinol (Ia) como um xarope amarelo pálido. O produto bruto foi dissolvido em água (1192 g) e a camada orgânica foi lavada com uma mistura de cloreto de metileno/clorobenzeno (1:1; v/v) 4 vezes. A camada aquosa foi, a seguir, saturada com NaCl sólido (316 g) e a solução foi extraída com diclorometano (2 x 930 g). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄ anidro, 223 g, 8 h), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para produzir (3R)-1-((1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil)-3-pirrolidinol (Ia) como um xarope branco sujo, o qual solidificou numa espuma branca na secagem sob vácuo. O produto foi dissolvido em álcool isopropílico (279 g) em refluxo, e a seguir uma parte foi removida por destilação (184,5 g) para receber 170,5 g de solução de produto. À 2/3 dessa solução (= 114 g) acetato de isopropila (250 g) foi adicionado, a seguir a solução foi deixada esfriar até 5°C

por 4 horas para formar um sólido cristalino o qual foi filtrado e seco sob vácuo em temperatura ambiente por 48 horas para obter 6,5 g de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Ia).

5 Enquanto a invenção foi descrita e ilustrada com referência a certas modalidades particulares suas, os indivíduos versados na técnica perceberão que várias adaptações, alterações, modificações, substituições, anulações ou adições de procedimentos e protocolos podem ser feitas
10 sem sair do espírito e escopo da invenção. É tencionado, dessa forma, que a invenção seja definida pelo escopo das reivindicações as quais seguem e que tais reivindicações sejam interpretadas tão amplamente quanto seja justo para uma pessoa versada na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para fazer um composto de fórmula (I):



ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito ou
5 promedicamento destes farmacêuticamente aceitáveis; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

CARACTERIZADO pelo fato de que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-CHF_2$, $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcoxycarbonil C_2-C_7 , tioalquil C_1-C_6 , aril ou $-N(R_6)R_7$; e

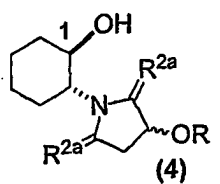
10

R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C_1-C_6 ;

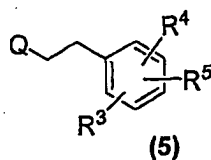
15

cujo método compreende:

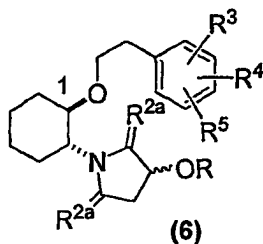
a) a reação de um composto de fórmula (4):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} no composto de fórmula (4) é O, e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, com um composto de fórmula (5):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima e Q
 5 é um grupo de saída, para formar um composto de fórmula (6):

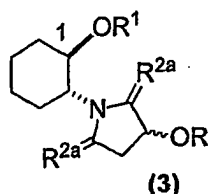


em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é
 O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, e R^3 ,
 R^4 e R^5 são conforme definido acima, sob condições adequadas
 tais como na reação do composto de fórmula (4) com o compos-
 10 to de fórmula (5), a configuração relativa trans do grupo
 hidroxil no carbono na posição 1 do composto de fórmula (4)
 é retida no carbono na posição 1 do composto de fórmula (6);

b) a redução do composto de fórmula (6) sob condi-
 ções adequadas para formar um composto de fórmula (I).

15 2. Método, de acordo com a reivindicação 1,
CARACTERIZADO pelo fato de compreender ainda uma etapa de
 desproteção antes da reação de um composto de fórmula (4)

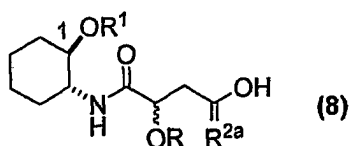
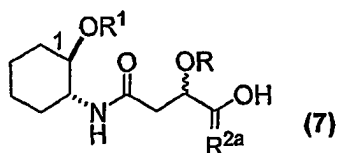
com um composto de fórmula (5), em que a etapa de desproteção compreende o tratamento de um composto de fórmula (3):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R^1 é um grupo protetor de oxigênio e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, para adequadamente desproteger as condições para formar um composto de fórmula (4) conforme estabelecido acima.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

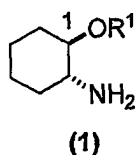
4. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender uma etapa de ciclização para formar um composto de fórmula (3), em que a etapa de ciclização compreende a reação de um composto de fórmula (7) ou de um composto de fórmula (8) ou de uma mistura de um composto de fórmula (7) e de um composto de fórmula (8).



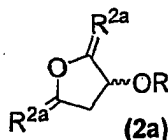
em que cada R^1 é independentemente um grupo protetor de oxigênio, cada R^{2a} é O ou H_2 , e R é H, acil C_2-C_6 ou um grupo protetor de oxigênio, sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (3) conforme estabelecido acima.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

6. Método, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda uma etapa de condensação para formar um composto de fórmula (7) ou um composto de fórmula (8) ou uma mistura de um composto de fórmula (7) e de um composto de fórmula (8), em que a etapa de condensação compreende a reação de um composto de fórmula (1):



onde R^1 é um grupo protetor de oxigênio, com um composto de fórmula (2a):

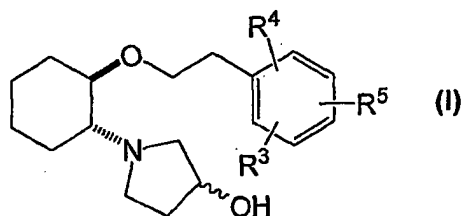


em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} no composto de fórmula (2a) é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, sob condições adequadas para formar o

composto de fórmula (7) ou o composto de fórmula (8) ou uma mistura de um composto de fórmula (7) e um composto de fórmula (8) conforme estabelecido acima.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

8. Método para fazer um composto de fórmula (I):



ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito ou
10 promedicamento destes farmacêuticamente aceitáveis; como um único estereoisômero ou como uma mistura destes;

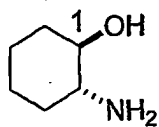
CARACTERIZADO pelo fato de que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidroxila, hidroximetil, metanossulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, -
15 CHF_2 , $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcoxicarbonil C_2-C_7 , tioalquil C_1-C_6 , aril ou $-N(R_6)R_7$; e

R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil
20 C_1-C_6 ;

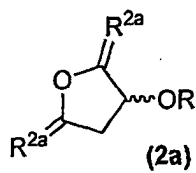
cujos métodos compreende o seguinte:

a) a reação de um composto de fórmula (1a):



(1a) ,

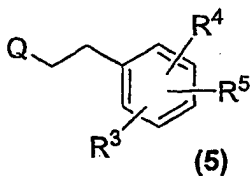
com um composto de fórmula (2a):



(2a) ,

sob condições de condensação adequadas para formar um produto;

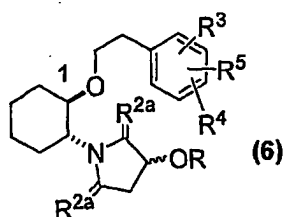
5 b) a reação do produto de a) com um composto de fórmula (5):



(5) ,

em que Q é um grupo de saída e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima, sob condições de acoplamento de éter adequadas para formar um produto;

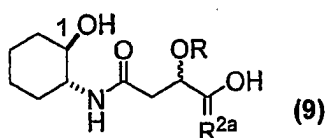
10 c) a reação do produto de b) sob condições de ciclização adequadas para formar um composto de fórmula (6):



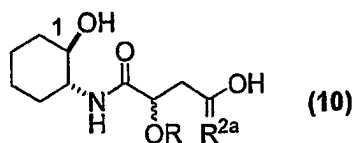
em que cada R^{2a} é O ou H₂, onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima; e

d) a redução do composto de fórmula (6) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (I), conforme estabelecido acima.

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o produto de a) compreende um composto de fórmula (9), um composto de fórmula (10) ou uma mistura de um composto de fórmula (9) e um composto de fórmula (10):



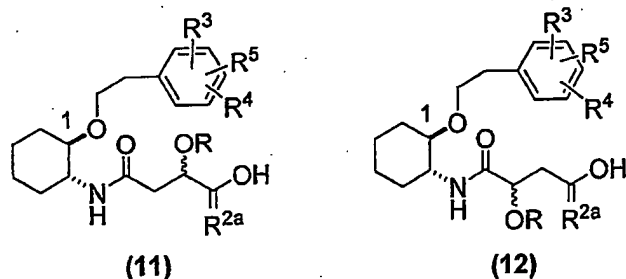
ou



onde cada R^{2a} é O ou H₂ e R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio.

10. Método, de acordo com a reivindicação 8 ou com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o produto de b) compreende um composto de fórmula (11), um composto de

fórmula (12) ou uma mistura de um composto de fórmula (11) e de um composto de fórmula (12):

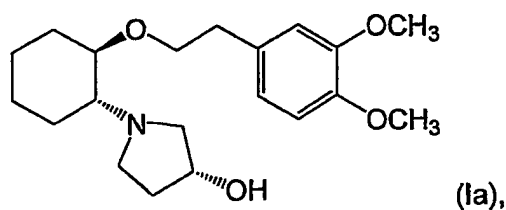


onde cada R^{2a} é O ou H_2 , R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a formação de um sal de adição de ácido do composto de fórmula (I).

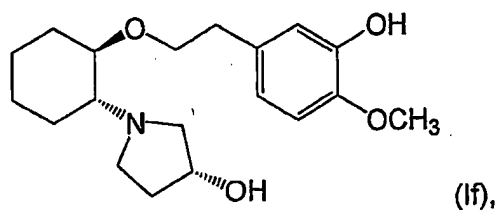
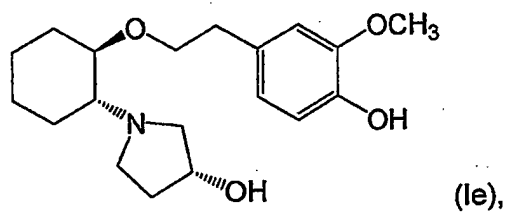
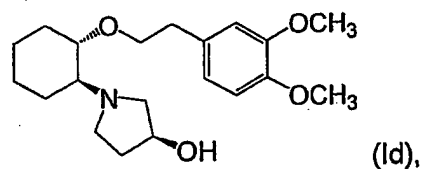
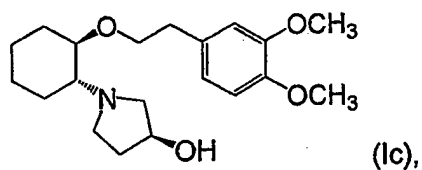
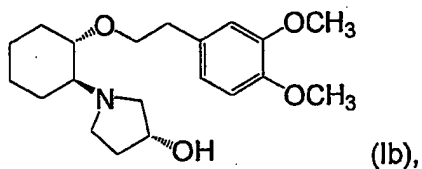
12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (I) onde R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C_1-C_6 ; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem todos ser hidrogênio ao mesmo tempo.

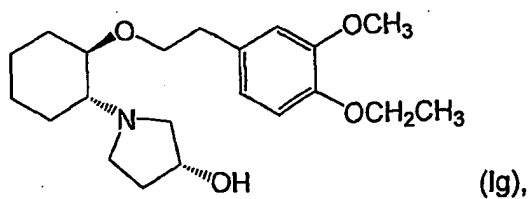
13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é um composto de fórmula (Ia):



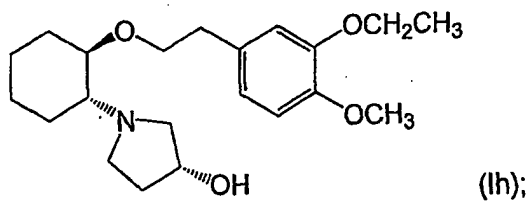
ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito ou promedicamento destes farmacêuticamente aceitáveis .

14. Método, de acordo com a reivindicação 12,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (I) é selecionado do grupo consistindo de:



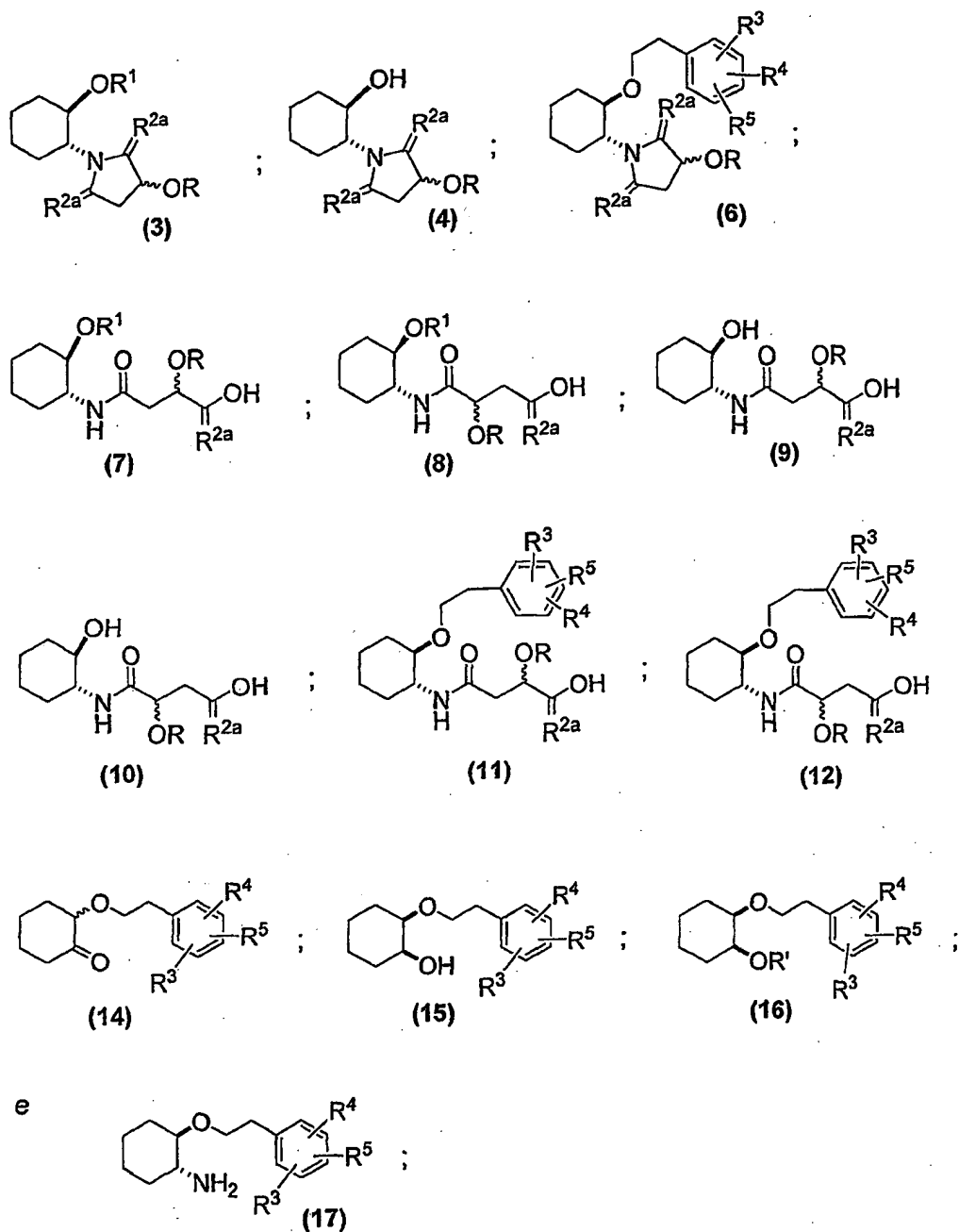


e



ou sais, ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos ou promedica-mentos destes farmaceuticamente aceitáveis.

15. Composto selecionado do grupo consistindo dos
5 seguintes:



ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito ou promedicamento destes farmacêuticamente aceitáveis, como um estereoisômero individual ou uma mistura destes;

5

CARACTERIZADO pelo fato de que:

cada R^3 , R^4 e R^5 é independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, -

$\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$;

5 cada R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada R^{2a} é O ou H_2 , onde pelo menos um R^{2a} em cada composto é O;

10 cada R é independentemente um H, acil $\text{C}_2\text{-C}_5$ ou um grupo protetor de oxigênio;

cada R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente substituído ou um grupo arilsulfonil opcionalmente substituído; e

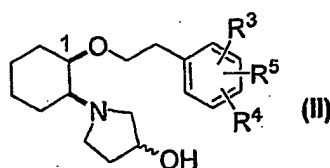
15 cada R^1 é um grupo protetor de oxigênio; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

20 17. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol; e (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-
25 pirrolidinol.

18. Método para fazer um composto de fórmula (II):



(II)

ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito ou promedicamento destes farmacêuticamente aceitáveis; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

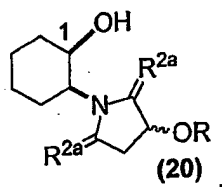
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$; e

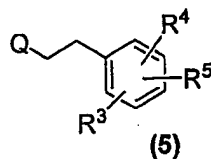
R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

15 cujo método compreende:

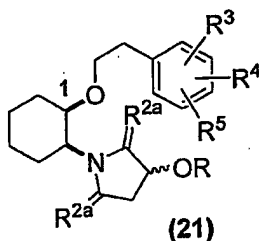
a) a reação de um composto de fórmula (20):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 , onde pelo menos um R^{2a} no composto de fórmula (20) é O, e R é H, acil $\text{C}_2\text{-C}_5$ ou um grupo protetor de oxigênio, com um composto de fórmula (5):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima e Q é um grupo de saída, para formar um composto de fórmula (21):

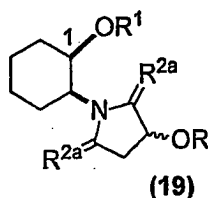


em que cada R^{2a} é O ou H_2 , onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima, sob condições adequadas tais como na reação do composto de fórmula (20) com o composto de fórmula (5), a configuração relativa trans do grupo hidroxil no carbono na posição 1 do composto de fórmula (20) é retida no carbono na posição 1 do composto de fórmula (21);

b) a redução do composto de fórmula (21) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II).

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **15** **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda uma etapa de desproteção antes da reação de um composto de fórmula (20)

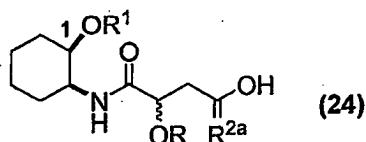
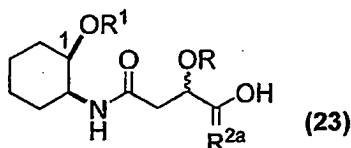
com um composto de fórmula (5), em que a etapa de desproteção compreende o tratamento de um composto de fórmula (19):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 , onde pelo menos um R^{2a} é O, R^1 é um grupo protetor de oxigênio e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio para desproteger adequadamente as condições para formar um composto de fórmula (20) conforme estabelecido acima.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

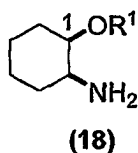
21. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda uma etapa de ciclização para formar um composto de fórmula (19), em que a etapa de ciclização compreende a reação de um composto de fórmula (23) ou de um composto de fórmula (24) ou de uma mistura de um composto de fórmula (23) e de um composto de fórmula (24):



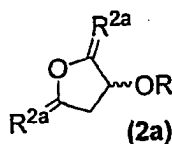
em que cada R^1 é independentemente um grupo protetor de oxigênio, cada R^{2a} é O ou H_2 , e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (19) conforme estabelecido acima.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

23. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda uma etapa de condensação para formar um composto de fórmula (23) ou um composto de fórmula (24) ou uma mistura de um composto de fórmula (23) e um composto de fórmula (24), em que a etapa de condensação compreende a reação de um composto de fórmula (18):



onde R^1 é um grupo protetor de oxigênio, com um composto de fórmula (2a):

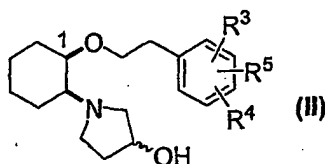


em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, sob

condições adequadas para formar o composto de fórmula (23) ou o composto de fórmula (24) ou a mistura de um composto de fórmula (23) e de um composto de fórmula (24) conforme estabelecido acima.

5 24. Método, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

25. Método para fazer um composto de fórmula (II):



10 ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito ou promedicamento destes farmacologicamente aceitáveis; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

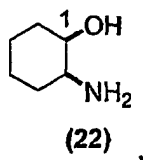
CARACTERIZADO pelo fato de que

15 R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamila, trifluormetil, $-CHF_2$, $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcóxicarbonil C_2-C_7 , tioalquil C_1-C_6 , aril ou $-N(R_6)R_7$; e

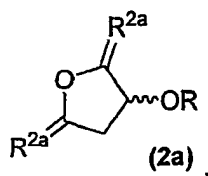
20 R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionado de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C_1-C_6 ;

cujo método compreende o seguinte:

a) a reação de um composto de fórmula (22):

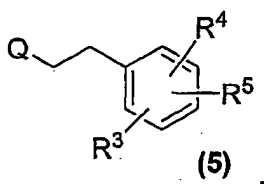


com um composto de fórmula (2a):



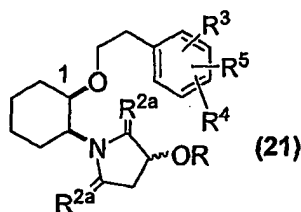
sob condições de condensação adequadas para formar um produto;

5 b) a reação do produto de a) com um composto de fórmula (5):



em que Q é um grupo de saída e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima, sob condições de acoplamento de éter adequadas para formar um produto;

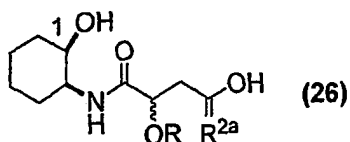
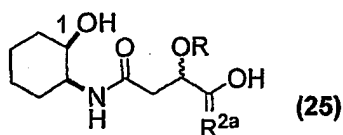
10 c) a reação do produto de b) sob condições de ciclização adequadas para formar um composto de fórmula (21):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 , R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima; e

d) a redução do composto de fórmula (21) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II), conforme estabelecido acima.

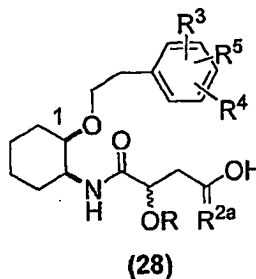
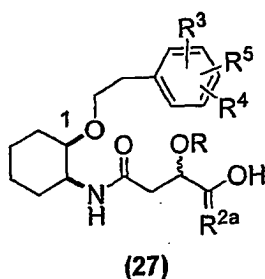
26. Método, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o produto de a) compreende um composto de fórmula (25), um composto de fórmula (26) ou uma mistura de um composto de fórmula (25) e um composto de fórmula (26):



onde cada R^{2a} é O ou H_2 e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio.

27. Método, de acordo com a reivindicação 25 ou com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o produto de b) compreende um composto de fórmula (27), um

composto de fórmula (28) ou uma mistura de um composto de fórmula (27) e um composto de fórmula (28):

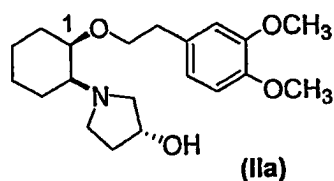


onde cada R^{2a} é O ou H₂, R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio, e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima.

28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações- 18-27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende ainda a formação de um sal de adição de ácido do composto de fórmula (II).

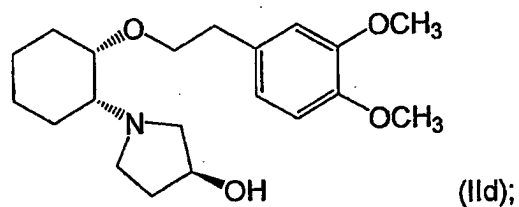
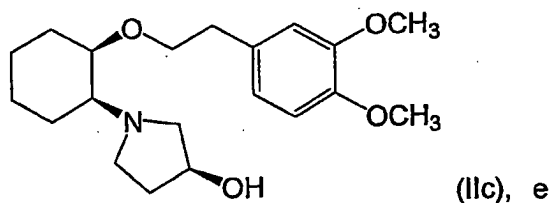
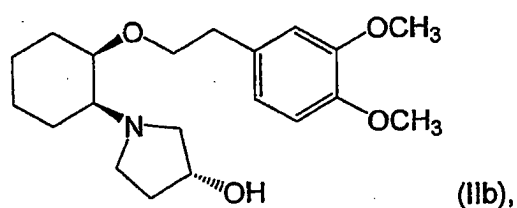
29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações-18-28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (II) onde R³, R⁴ e R⁵ são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C₁-C₆; com a condição de que R³, R⁴ e R⁵ não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

30. Método, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (IIa):



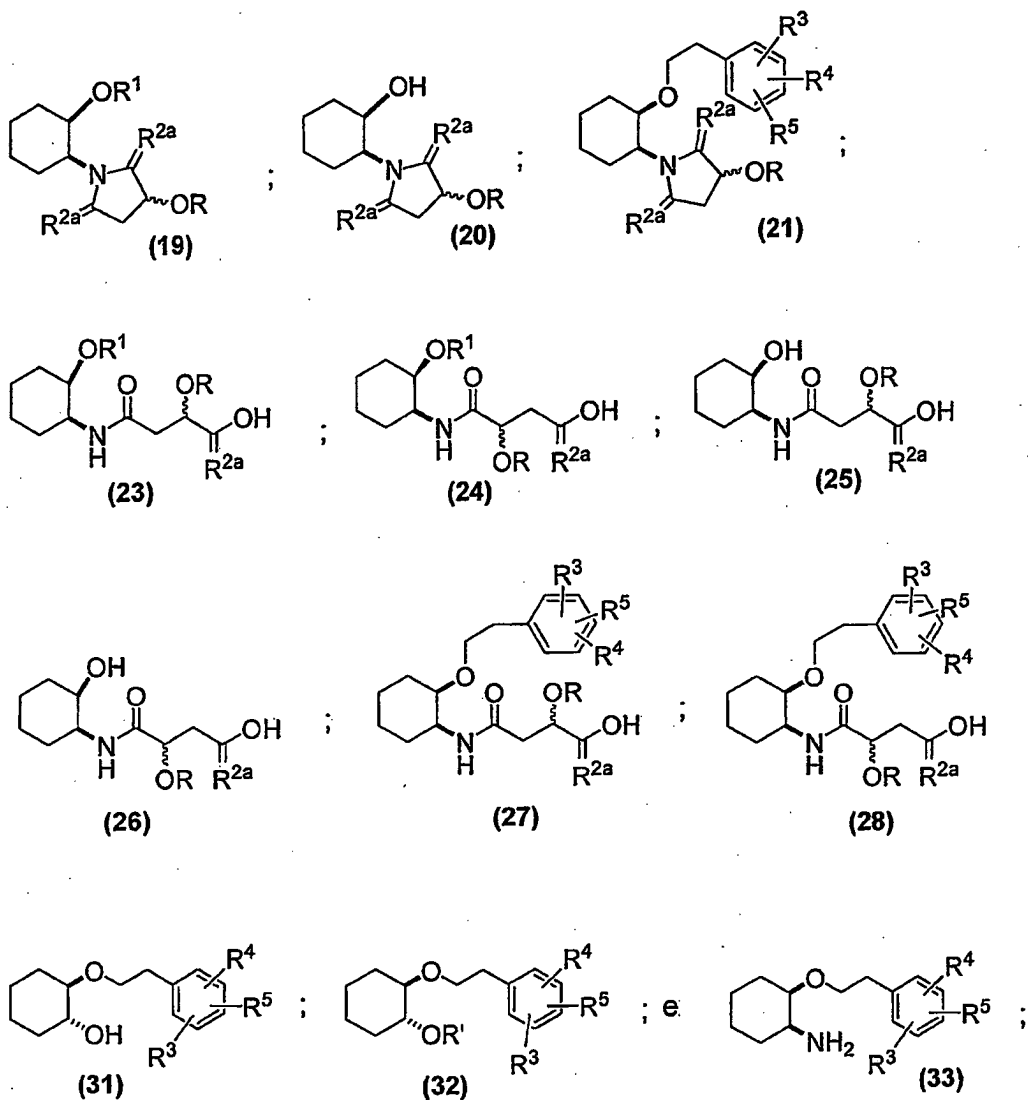
ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito ou promedicamento destes farmacologicamente aceitáveis.

31. Método, de acordo com a reivindicação 29,
 5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é selecionado do grupo consistindo de:



ou sais, ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos ou promedicamentos destes farmacologicamente aceitáveis.

32. Composto, selecionado do grupo consistindo dos seguintes:



ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito ou promedicamento destes farmacêuticamente aceitáveis; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

CARACTERIZADO pelo fato de que:

cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada composto é O;

cada R^3 , R^4 e R^5 é independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$;

cada R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

10 cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada composto é O;

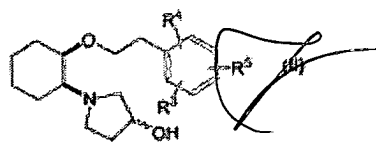
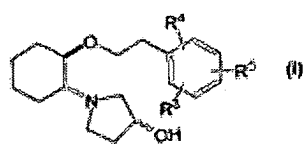
cada R é independentemente um H, acil $\text{C}_2\text{-C}_5$ ou um grupo protetor de oxigênio;

cada R' é um alquilsulfonil opcionalmente substituído ou um grupo arilsulfonil opcionalmente substituído; e

cada R^1 é um grupo protetor de oxigênio;

com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 32,
20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (II) onde R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.



PI 0612138-1

020090058397

RESUMO

"PROCESSOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DE
COMPOSTOS ÉTER AMINOCICLOEXÍLICOS"

Essa invenção é direcionada para a síntese estere-
5 osseletiva dos compostos de fórmula (I) ou de fórmula (II)
ou um sal, éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solva-
to, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicamento
deste farmacologicamente aceitáveis; em que R^3 , R^4 e R^5 são
aqui definidos. Compostos de fórmula (I) e de fórmula (II)
10 são conhecidos por serem úteis no tratamento de arritmias.

PÁGINAS MODIFICADAS

(DE ACORDO COM O RELATÓRIO DE EXAME PRELIMINAR INTERNACIONAL)

"PROCESSOS SINTÉTICOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ÉTER AMINOCICLOEXÍLICOS"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção é geralmente direcionada para
5 um método para o preparo estereosseletivo de compostos de
éter aminocicloexílicos, tais como compostos éter trans-
(1R,2R)-aminocicloexílicos e/ou compostos éter trans-
(1S,2S)-aminocicloexílicos, assim como vários intermediá-
rios, substratos e estereoisômeros envolvidos. Além disso, a
10 presente invenção é direcionada para um método para o
preparo estereosseletivo de compostos de éter aminociclo-
exílicos tais como compostos de éter cis(1R,2S)-amino-
cicloexílicos e/ou compostos éter cis-(1S,2R)-aminociclo-
exílicos. Os compostos preparados pelos métodos da presente
15 invenção são úteis para tratar condições ou distúrbios
médicos incluindo, por exemplo, arritmia cardíaca, tal como
arritmia atrial e arritmia ventricular.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

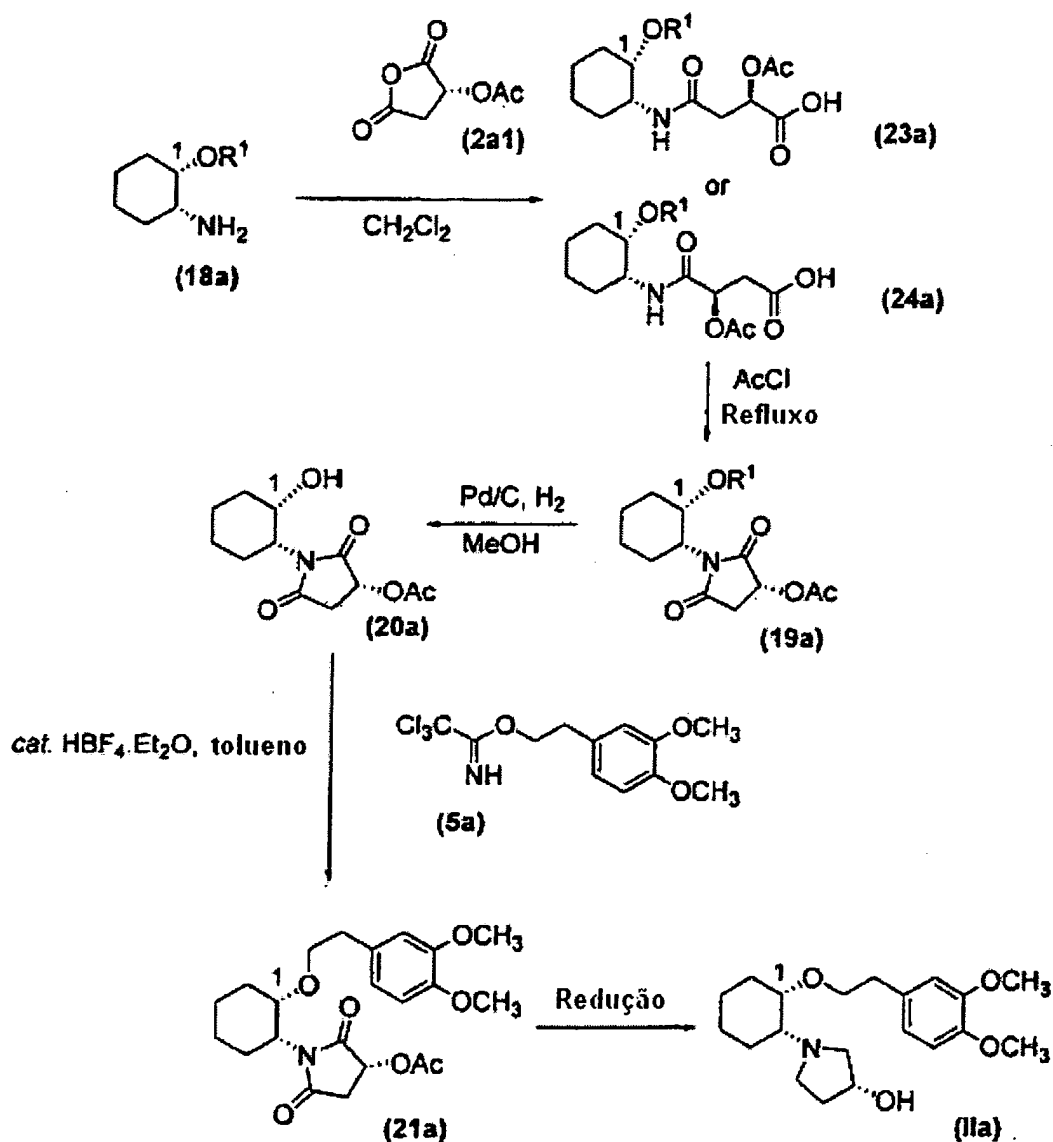
Arritmia é uma variação do ritmo normal da batida
20 cardíaca e, geralmente, representa o produto final da
estrutura, quantidade ou função do canal iônico anormal.
Tanto as arritmias atriais quanto as arritmias ventriculares
são conhecidas. A principal causa de fatalidades resultantes
de arritmias cardíacas é o subtipo de arritmias ventricu-
25 lares conhecido como fibrilação ventricular (VF). Esti-
mativas conservadoras indicam que, somente nos Estados
Unidos, a cada ano mais de um milhão de americanos terão um
ataque coronariano novo ou recorrente (definido como enfarte

do miocárdio ou doença cardíaca coronariana fatal). Em cerca de 650.000 desses indivíduos será o primeiro ataque cardíaco e em 450.000 desses serão ataques recorrentes. Cerca de um terço das pessoas que experimenta esses ataques morrerá como resultado. Pelo menos 250.000 indivíduos por ano morrem de doença cardíaca coronariana dentro de 1 hora do começo dos sintomas e antes deles alcançarem auxílio médico adequado. Essas são mortes súbitas causadas por parada cardíaca, geralmente resultante de fibrilação ventricular.

10 Fibrilação atrial (AF) é a arritmia mais comum vista na prática clínica

composto de fórmula (II), onde R^1 representa um grupo protetor de oxigênio, preferivelmente benzil opcionalmente substituído, e Ac representa acetil:

ESQUEMA REACIONAL 2A2



5

Em geral, o composto de fórmula (IIa) pode ser preparado no Esquema Reacional 2A2 acima de um modo similar ao qual os compostos de fórmula (I) são preparados no Esquema Reacional 1A2 acima. É entendido que, à luz dessa

descoberta, os seguintes compostos de fórmula (IIb), fórmula (IIc) e fórmula (IIId) podem ser preparados de um modo similar àquele descrito acima pelo uso dos materiais de partida e reagentes apropriados:

fórmula (14) no Esquema Reacional 2C acima pode ser tratado sob condições de redução padrões, tais como o tratamento com um agente redutor, preferivelmente NaBH_4 , para produzir o composto de fórmula (31), o qual é a seguir convertido no
 5 composto ativado de fórmula (32). O composto de fórmula (32) é, a seguir, tratado de um modo similar ao do composto de fórmula (16) no Esquema Reacional 1C para produzir o composto de fórmula (II).

As seguintes preparações são oferecidas a título
 10 de ilustração e não a título de limitação. A não ser que seja especificado de outra forma, os materiais de partida e os reagentes podem ser obtidos de casas de fornecimento comerciais bem conhecidas, por exemplo, Sigma-Aldrich Fine Chemicals (St. Louis, Missouri), e são de grau e pureza
 15 padrões; ou podem ser obtidos por procedimentos descritos na técnica ou adaptadas dela, onde procedimentos adequados podem ser identificados através do Chemical Abstracts e de índices para isso, conforme desenvolvido e publicado pela American Chemical Society (Washington, DC).

20

PREPARAÇÃO 1

Ácido 2-(R)-acetóxi-N-(2R-benziloxicicloexil]succinâmico

(7a) ou ácido 3-(R)-acetóxi-N-(2R-

benziloxicicloexil]succinâmico (8a)

A uma solução agitada de (1R,2R)-2-benziloxici-
 25 cloexilamina (1) (BASF, WO 96/23894, N° de Registro CAS 216394-06-8, 0,80 g, 3,90 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) foi adicionado anidrido 2R-acetoxisuccínico (2a1) (781 mg, 4,94 mmol) em pequenas porções. A reação foi deixada

agitar em temperatura ambiente sob atmosfera inerte até ser observado o consumo total do material de partida por HPLC; Quando a reação foi considerada completa, os voláteis foram removidos sob vácuo para produzir (7a)/(8a) como um sólido
 5 branco (1,45 g, rendimento quantitativo); MS (ES+) 364,2 [M+H]⁺, 386,2 [M+Na]⁺, 727,4 [2M+H]⁺, 749,4 [2M+Na]⁺; MS (ES-) 362,1 [M]⁻, 725,3 [2M]⁻; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,12-1,41 (m, 4H), 1,58-1,61 (m, 1H), 1,73-1,76 (m, 1H), 2,02 (s, 3H, CH₃), 2,08-2,19 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H, J = 5,6 Hz), 3,19-
 10 3,28 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 4,58-4,63 (m, 1H), 5,34-5,38 (m, 1H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz), 7,21-7,34 (m, 5H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20,72, 23,68, 23,93, 29,91, 30,68, 36,24, 52,99, 69,68, 69,82, 69,85, 78,84, 127,59, 127,63, 127,77, 127,80, 128,34, 128,39, 128,51,
 15 138,42, 168,55, 169,60, 173,48.

PREPARAÇÃO 2

Acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-benziloxicicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (3a)

Ácido 2R- ou 3R-acetóxi-N-(2R-benziloxicicloexil)
 20 succinâmico (7a)/(8a) (1,40 g, 3,85 mmol) foi dissolvido em cloreto de acetila (15 mL). A solução homogênea resultante foi submetida a refluxo a 60°C por 45 minutos. Os voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo resultante foi adicionalmente seco sob alto vácuo para produzir acetato de
 25 (3R)-1-((1R,2R)-2-benziloxicicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (3a) como um xarope amarelo pálido, límpido; MS (ES+) 346,1 [M+H]⁺, 363,2 [M+H₂O]⁺, 368,1 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,24-1,32 (m, 3H), 1,66-1,80 (m, 3H), 2,10 (s, 3H),

2,12-2,29 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H),
 3,95-4,07 (m, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 4,57-4,61 (m, 1H),
 5,05 (br s, 1H), 7,18-7,20 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H); ^{13}C -
 NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20,58, 23,90, 24,89, 27,87, 31,32,
 5 35,39, 56,12, 66,78, 70,54, 75,64, 127,50, 128,27, 128,99,
 138,83, 169,71, 173,33, 173,49

PREPARAÇÃO 3

Acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-hidroxícicloexil-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (4a)

10 A uma solução de éster (1R,2R)-benziloxicicloexil-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)-ílico do ácido acético (3a (1,1 g, 3,18 mmol) em MeOH foi adicionado Pd-C a 10% (110 mg) e o recipiente reacional foi esguichado duas vezes com H_2 . A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente sob H_2
 15 (balão carregado). Depois de 4 horas, a mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir éster 1R,2R-hidroxícicloexil-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)-ílico do ácido acético (4a) como uma espuma higroscópica branca (0,82 g,
 20 99% de rendimento); MS (ES+) 256,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 533,1 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11-1,34 (m, 3H), 1,64-1,75 (m, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H), 2,12 (s, 3H, CH_3), 2,22 (br s, 1H), 2,63 (dd, 1H, $J = 18,0$ Hz, 4,8 Hz), 3,11 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 18$ Hz), 3,82 (ddd, 1H, $J = 4,16$ Hz, $J = 10,6$ Hz, $J =$
 25 12,8 Hz), 4,16 (ddd, $J = 4,4$ Hz, $J = 10,4$ Hz, $J = 14,8$ Hz), 5,34 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 4,8$ Hz); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 20,52, 24,16, 24,98, 27,77, 35,03, 35,40, 58,44, 67,43, 68,40, 170,11, 173,89, 174,08.

PREPARAÇÃO 4

3,4-(dimetoxifenetóxi)tricloroacetimidato (5a)

A um frasco reacional foi carregado álcool 3,4-dimetoxifenetílico (50 mL) e

produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel; EtOAc:hexano, 1:4 v/v) para produzir éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a) como um xarope incolor
 5 espesso (0,92 g, 75% de rendimento): MS (ES+) 420,2 [M+H]⁺, 437,2 [M+H₂O]⁺, 442,2 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,10-1,33 (m, 3H), 1,61-1,75 (m, 3H), 1,91-2,02 (m, 1), 2,07 (s, 3H), 2,17-2,20 (m, 1H), 2,34 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 18 Hz), 2,59-2,76 (m, 3H), 3,13 (ddd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 8,8
 10 Hz, J = 14,4 Hz), 3,77-3,93 (m, 9H), 4,71 (br s, 1H), 6,46-6,67 (m, 2H), 6,77-6,79 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20,35, 23,85, 24,87, 28,04, 30,88, 35,07, 35,84, 55,66, 55,70, 55,72, 66,72, 68,81, 75,02, 110,95, 111,99, 112,52, 132,21, 147,09, 148,29, 169,54, 173,16, 173,57.

15

PREPARAÇÃO 6

Preparação do éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a) através do processo de um pote (acilação, eterificação e ciclização)

A uma solução gelada (0°C) de 1R,2R-aminocicloexanol (1a) (1,00 g, 8,68 mmol) em diclorometano (17,4 mL) sob nitrogênio foi adicionado anidrido 2R-acetoxisuccínico (2a1) (1,44 g, 9,11 mmol). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada por 1,5 h. 3,4-(dimetoxifenetóxi)tricloroacetimidato (5a) (3,41 g, 10,4
 20 mmol) foi adicionado numa única porção e a solução foi subsequente e esfriada até 0°C. HBF₄ (359 µL, 54% em Et₂O, 2,60 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 2,5 h. Cloreto de acetila (15 mL) foi adicionado
 25

através de uma seringa, e a solução foi elevada até refluxo por 1 h, e a seguir deixada esfriar até a temperatura ambiente antes da remoção do solvente *in vacuo*. O resíduo foi ressuspensão em acetato de etila (25 mL) e água (25 mL),
5 as camadas orgânicas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com H₂O (25 mL) e salmoura (25 mL), secas em MgSO₄ (anidro), filtradas e o solvente foi removido *in vacuo*. Cromatografia
10 em coluna flash do resíduo em sílica gel (35% de EtOAc/hexanos) produziu éster 1R,2R-(3,4-dimetoxifenetóxi)cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3R-ílico do ácido acético (6a) como um óleo amarelo viscoso (680 mg, 19% de rendimento); MS (ES+) 420,1 [M+H]⁺, 437,1 [M+H₂O]⁺, 442,0 [M+Na]⁺.

PREPARAÇÃO 10

Cloridrato de (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-pirrolidin-3-ol

A uma solução de acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (49,0 g, 100 mmol) em THF anidro (100 mL) sob nitrogênio foi adicionado lentamente BH₃.THF (solução 1,0 M em THF, 400 mmol, 400 mL). A solução foi aquecida até 80°C e agitada por 3 horas. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e metanol (100 mL) foi adicionado lentamente até não ser mais observado desprendimento de gás. A solução foi concentrada e HCl metanólico (solução 1,25 M em CH₃OH, 500 mL) foi adicionado. A solução foi aquecida até 80°C e agitada por 1 hora. A solução esfriada foi, a seguir, concentrada para produzir cloridrato de (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-pirrolidin-3-ol (50,8 g, rendimento quantitativo) como um xarope amarelo. O produto bruto foi usado no próximo passo sem purificação adicional; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,45 (br s, 1H), 7,50-7,10 (m, 5H), 6,90-6,60 (m, 3H), 4,22 (br, s, 1H), 4,00-3,85 (m, 5H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,35-2,50 (m, 7H), 2,45-2,20 (m, 2H), 2,08 (br, s, 1H), 1,90-1,50 (m, 3H), 1,35-1,05 (m, 6H); MS (ESI): 426,2 [M+H]⁺.

PREPARAÇÃO 11

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ie))

Uma solução de composto (1R,2R)-1-{2-[2-(4-benzilóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-(3R)-pirrolidin-3-ol

(50,3 g, 100 mmol) em metanol (250 mL) foi transferida para uma garrafa agitadora Parr que foi previamente carregada com Pd/C (10% p/p, 4,0 g) como uma pasta em água. A garrafa foi colocada num hidrogenador Parr e evacuada. A pressão de hidrogênio (60 psi) (4.136,9 Pa) foi, a seguir, aplicada e o recipiente foi agitado por 1 hora. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em água (250 mL) e lavado sucessivamente com acetato de etila (3 x 200 mL) e clorofórmio (10 x 150 mL). A solução aquosa foi saturada com NaCl e lavada com diclorometano (4 x 200 mL). O extrato orgânico combinado foi concentrado e NaHCO₃ aquoso 5% (200 mL) foi adicionado ao resíduo. A suspensão foi agitada por 30 minutos e, a seguir, extraída com acetato de etila (8 x 250 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos em Na₂SO₄ anidro, filtrados e concentrados para produzir um pó amarelado. O pó foi, a seguir, triturado com acetato de etila (3 x 50 mL) e submetido a alto

PREPARAÇÃO 13

Cloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol

A uma solução de acetato de (1R,2R)-1-{2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil}-2,5-dioxopirrolidin-3-(R)-ila (42,0 g, 84,8 mmol) em THF anidro (300 mL) a 0°C foi adicionada solução de complexo de borano-THF (1,0 M, 297 mL, 3,5 mol de equivalentes) sob N₂ através de um funil de adição num período de 60 minutos. A mistura reacional foi aquecida até o refluxo por 60 minutos. A mistura reacional foi esfriada até 0°C e interrompida lentamente pela adição de metanol (~ 15 mL). A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para remover o THF e ao resíduo foi adicionada solução de HCl metanólico (~ 1,25 M em metanol, 297 mL, 3,5 equivalentes). A solução foi, a seguir, aquecida a 70 - 80°C por 2 horas. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para produzir cloridrato de (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol como um xarope incolor (35,0 g, 89% de rendimento). A amostra foi usada diretamente sem purificação adicional no próximo passo.

PREPARAÇÃO 14

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (If))

Ao composto (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-benzilóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (35,0 g, 75,8 mmol) foi adicionado metanol (150 mL). Essa solução foi

transferida para uma garrafa Parr e Pd/C (10% p/p em carbono ativado) foi adicionado em porções enquanto mantendo uma atmosfera de N₂ através da mistura reacional. Pressão de hidrogênio (60 psi) (4.136,9 Pa) foi, a seguir, aplicada e o recipiente foi agitado por 3 horas, depois do que HPLC mostrou o completo consumo do material de partida. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado para produzir (3R-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol como um xarope incolor. O produto bruto foi dissolvido em solução de HCl aquosa 1 M (450 mL) e lavada com clorofórmio (8 x 250 mL). A camada aquosa foi, a seguir, saturada com NaCl sólido (100 g) e a solução foi extraída com diclorometano (8 x 200 mL). Os extratos de diclorometano combinados foram secos (MgSO₄ anidro), filtrados e concentrados sob pressão reduzida para produzir

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol como um xarope incolor; ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ 7,01 (d, H, J = 8,0), 6,86-6,83 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,02 (sobrepondo dt, 1H, J = 5,2, J = 10,1), 3,85 (s, 3H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,46-2,81 (m, 7H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,11-1,74 (m, 5H), 1,41-1,10 (m, 4H); IR: 3439 (O-H estiramento), 1592, 1510, 1098, 1022 cm⁻¹; MS (ESI) 336,1 (M+1)⁺.

25

PREPARAÇÃO 15

De uma forma similar àquela estabelecida acima na Preparação 9-Preparação 14, mas usando os materiais de partida apropriadamente substituídos, os seguintes compostos

de fórmula (I) foram preparados:

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-etóxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol, (Composto de fórmula (Ig)); e

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-etóxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol (Composto de fórmula (Ih)).

PREPARAÇÃO 16

(3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol

(Preparação do composto de fórmula (Ia) sem troca de solvente)

10 A. A uma solução agitada de (1R,2R)-2-benziloxici-cloexilamina (1) (125 g, 0,609 mmol) em tolueno (1620 g) foi adicionado anidrido 2R-acetoxissuccínico (2a1) (129 g, 0,816 mol, 1,34 equiv.) em pequenas porções como um sólido. A mistura reacional foi agitada a 65°C sob atmosfera
15 inerte. Depois de 4 horas de agitação, nenhum material de partida foi observado por HPLC. A mistura reacional foi esfriada até 48 - 50°C e cloreto de acetila (107 g, 1,37 mol, 2,24 equiv.) foi adicionado. A mistura foi aquecida até 60°C produzindo uma solução límpida e foi agitada na última
20 temperatura por mais 3 horas. A mistura reacional foi esfriada até a temperatura ambiente. Depois de deixar em repouso em temperatura ambiente por 16 horas, o excesso de cloreto de acetila foi removido por destilação em pressão ambiente. A destilação foi interrompida até o ponto de
25 ebulição ter alcançado a temperatura de ca. 105°C. Da mistura reacional foram removidos por destilação 172 g (cloreto de acetila e tolueno) para receber 1714 g de acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-benziloxicicloex-1-il)-2,5-

dioxopirrolidin-3-ila (3a) em tolueno.

B. A uma solução de acetato de (3R)-1-((1R,2R)-2-benziloxicicloex-1-il)-2,5-dioxopirrolidin-3-ila (3a) em tolueno (446 g, 0,151 mol) foi adicionado Pd/C a 10% (6,3 g, 50% em peso de umidade de água) e o frasco reacional foi esguichado duas vezes com H₂. A mistura reacional foi agitada a 18°C sob H₂ (5 bar) (5.000 Pa) por 8 horas e a 45°C sob

$-N(R_6)R_7$;

cada R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C_1-C_6 ;

5 cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada composto é O;

cada R é independentemente um H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio;

10 cada R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente substituído ou um arilsulfonil opcionalmente substituído; e

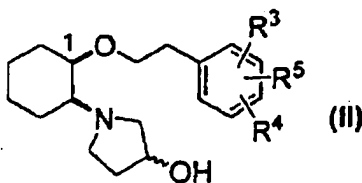
cada R^1 é um grupo protetor de oxigênio; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

15 30. Composto, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C_1-C_6 ;

31. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

20 (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(4-hidróxi-3-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol; e (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3-hidróxi-4-metoxifenil)etóxi]cicloexil]-3-pirrolidinol.

32. Método para fazer um composto de fórmula (II):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicamento ou sal farmaceuticamente aceitável seu; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

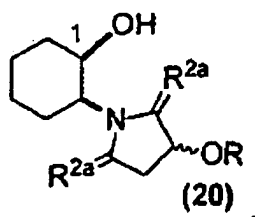
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$; e

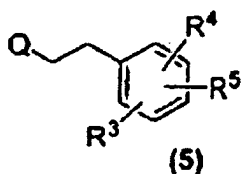
R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

15 cujo método compreende:

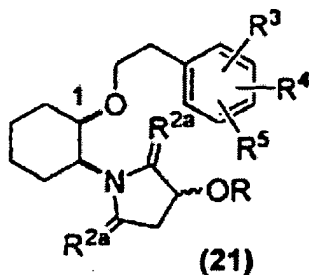
a) a reação de um composto de fórmula (20):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} no composto de fórmula (20) é O, e R é H, acil $\text{C}_2\text{-C}_5$ ou um grupo protetor de oxigênio, com um composto de fórmula (5):



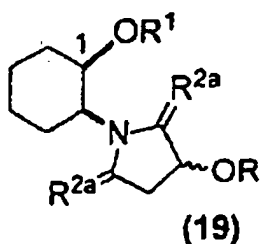
em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima e Q é um grupo de saída, para formar um composto de fórmula (21):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima, sob condições adequadas de forma que na reação do composto de fórmula (20) com o composto de fórmula (5), a configuração relativa trans do grupo hidroxil no carbono na posição 1 do composto de fórmula (20) é retida no carbono na posição 1 do composto de fórmula (21);

b) a redução do composto de fórmula (21) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II).

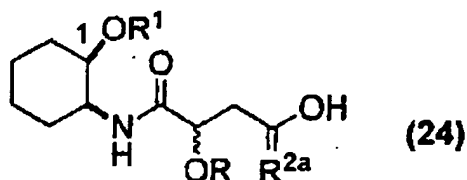
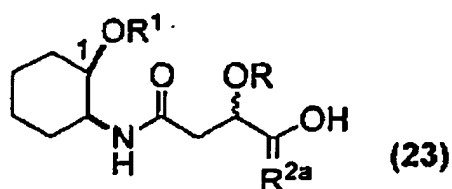
33. Método, de acordo com a reivindicação 32, **15 CARACTERIZADO** pelo fato compreender ainda um passo de desproteção antes da reação de um composto de fórmula (20) com um composto de fórmula (5), em que o passo de desproteção compreende o tratamento de um composto de fórmula (19):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R^1 é um grupo protetor de oxigênio e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio para desproteger adequadamente as condições para formar um composto de fórmula (20) conforme estabelecido acima.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

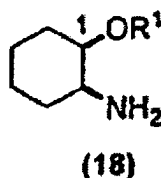
35. Método, de acordo com a reivindicação 33, **10 CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda um passo de ciclização para formar um composto de fórmula (19), em que o passo de ciclização compreende a reação de um composto de fórmula (23) ou de um composto de fórmula (24) ou de uma mistura de um composto de fórmula (23) e de um composto de fórmula (24):



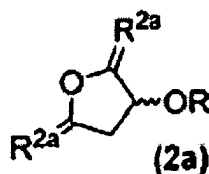
em que cada R^1 é independentemente um grupo protetor de oxigênio, cada R^{2a} é O ou H_2 , e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (19) conforme estabelecido acima.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil opcionalmente substituído e R é acil C_2-C_5 .

37. Método, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda um passo de condensação para formar um composto de fórmula (23) ou um composto de fórmula (24) ou uma mistura de um composto de fórmula (23) e um composto de fórmula (24), em que o passo de condensação compreende a reação de um composto de fórmula (18):



onde R^1 é um grupo protetor de oxigênio, com um composto de fórmula (2a):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} é O, R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (23) ou o composto de fórmula (24) ou a mistura de um composto de fórmula (23) e de um composto de fórmula (24) conforme estabelecido acima.

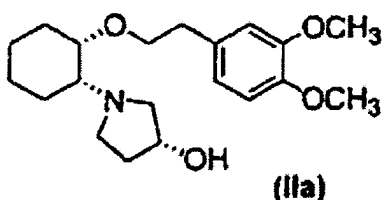
38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é um grupo benzil

opcionalmente substituído e R é acil C₂-C₅.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-38, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda a formação de um sal de adição de ácido do composto de fórmula (II).

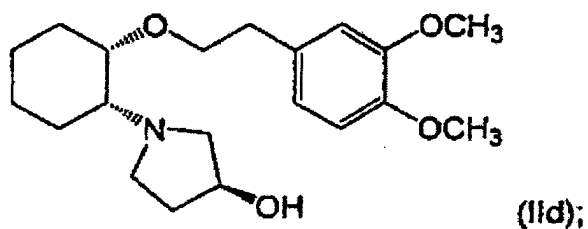
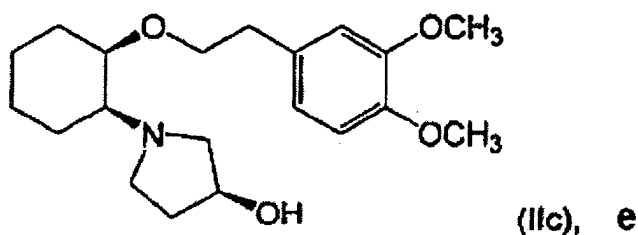
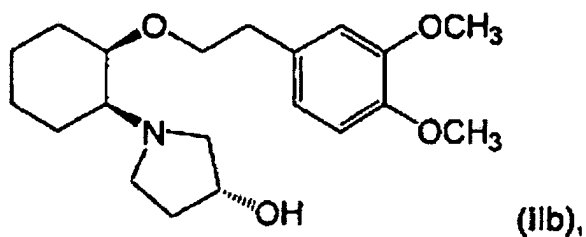
40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (II), em que R³, R⁴ e R⁵ são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C₁-C₆; com a condição de que R³, R⁴ e R⁵ não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

41. Método, de acordo com a reivindicação 40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (IIa):



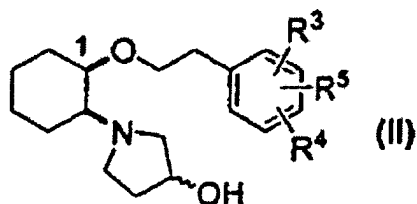
ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito, promedicamento ou sal farmaceuticamente aceitável seu.

42. Método, de acordo com a reivindicação 40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é selecionado do grupo consistindo de:



ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedicamentos ou sais farmacêuticamente aceitáveis seus.

43. Método para fazer um composto de fórmula
5 (II):



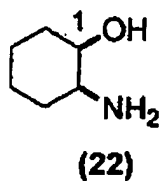
ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedicamento ou sal farmacêuticamente aceitável seu; como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxycarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$; e

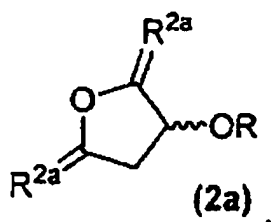
R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cujo método compreende o seguinte:

a) a reação de um composto de fórmula (22):

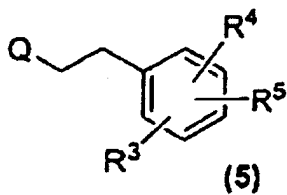


com um composto de fórmula (2a):



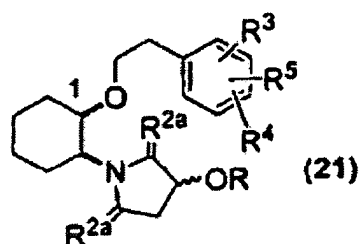
sob condições de condensação adequadas para formar um produto;

b) a reação do produto de a) com um composto de fórmula (5):



em que Q é um grupo de saída e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima, sob condições de acoplamento de éter adequadas para formar um produto;

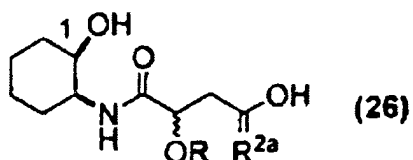
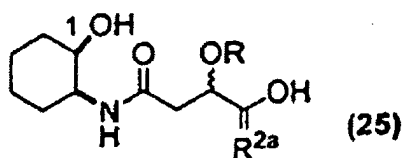
c) a reação do produto de b) sob condições de ciclização adequadas para formar um composto de fórmula (21):



em que cada R^{2a} é O ou H_2 , R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima; e

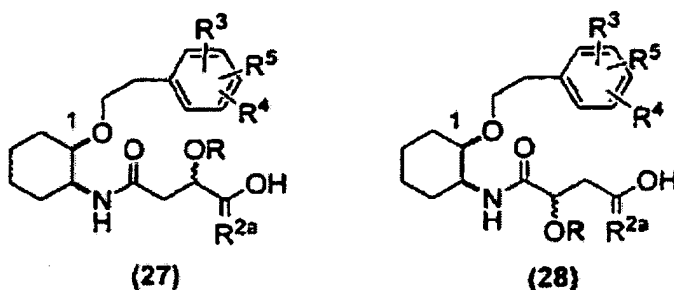
d) a redução do composto de fórmula (21) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II), conforme estabelecido acima.

44. Método, de acordo com a reivindicação 43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o produto de a) compreende um composto de fórmula (25), um composto de fórmula (26) ou uma mistura de um composto de fórmula (25) e um composto de fórmula (26):



onde cada R^{2a} é O ou H_2 e R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio.

45. Método, de acordo com a reivindicação 43 ou com a reivindicação 44, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o produto de b) compreende um composto de fórmula (27), um composto de fórmula (28) ou uma mistura de um composto de fórmula (27) e um composto de fórmula (28):



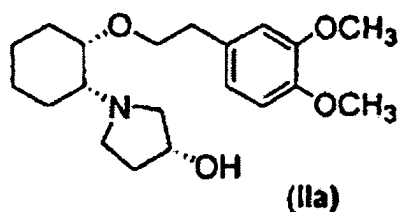
onde cada R^{2a} é O ou H_2 , R é H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio, e R^3 , R^4 e R^5 são conforme definido acima.

46. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-45, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda a formação de um sal de adição de ácido do composto de fórmula (II).

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 43-46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (II) onde R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C_1-C_6 ; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

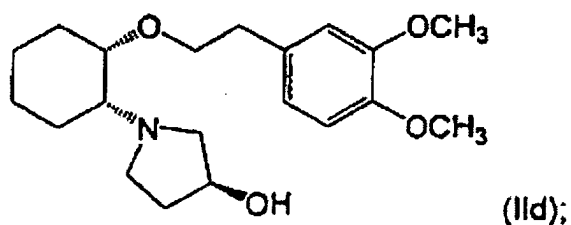
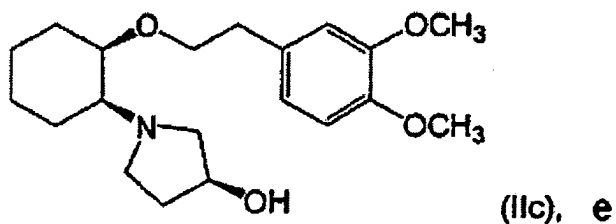
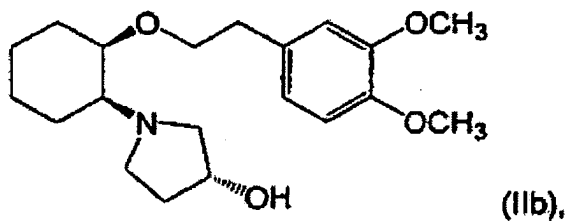
48. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é

um composto de fórmula (IIa):



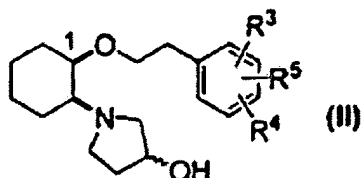
ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito, promedicamento ou sal farmacêuticamente aceitável seu.

- 5 49. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é selecionado do grupo consistindo de:



ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedicamentos ou sais farmacêuticamente aceitáveis seus.

50. Método para fazer um composto de fórmula (II):



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, estereoisômero, metabólito, promedica-
5 mento ou sal farmaceuticamente aceitável seu, como um estereoisômero individual ou como uma mistura destes;

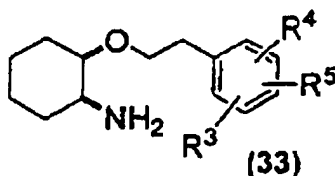
CARACTERIZADO pelo fato de que:

R^3 , R^4 e R^5 são independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanos-
10 sulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-\text{CHF}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_9$, $-\text{OCF}_3$, alcanoilóxi $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, aralcóxi $\text{C}_7\text{-C}_{12}$, alcoxicarbonil $\text{C}_2\text{-C}_7$, tioalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$, aril ou $-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$; e

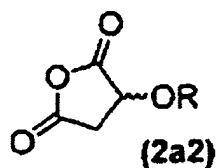
R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente
15 selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cujo método compreende:

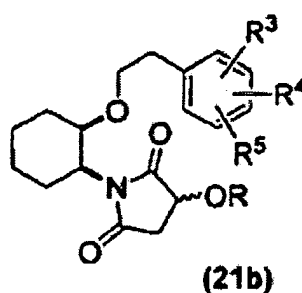
a) a reação de um composto de fórmula (33):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima,
20 com um composto de fórmula (2a2):



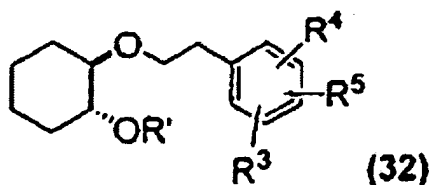
em que R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio, sob condições de condensação adequadas para formar um composto de fórmula (21b):



em que R é H, acil C₂-C₅ ou um grupo protetor de oxigênio, e R³, R⁴ e R⁵ são conforme definido acima; e

b) redução do composto de fórmula (6b) sob condições adequadas para formar um composto de fórmula (II), conforme estabelecido acima.

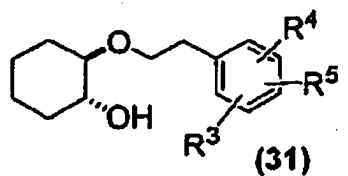
51. Método, de acordo com a reivindicação 50,
 10 **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda um passo de deslocamento nucleofílico para formar o composto de fórmula (33), em que o passo de deslocamento nucleofílico compreende o tratamento de um composto de fórmula (32):



em que -OR' é um grupo de saída ativado e R³, R⁴ e
 15 R⁵ são conforme é definido acima, com uma azida sob

condições de deslocamento nucleofílico adequada e de subsequente redução para formar um composto de fórmula (33) conforme estabelecido acima.

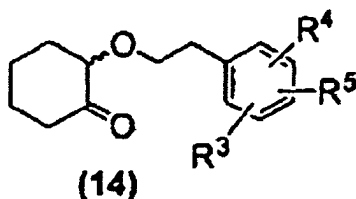
52. Método, de acordo com a reivindicação 51, **5 CARACTERIZADO** pelo fato de compreender um passo de preparação para formar o composto de fórmula (32), em que o passo de preparação compreende a reação de um composto de fórmula (31):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é descrito acima, com um agente ativante sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (32) conforme estabelecido acima.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente ativante é um alquilsulfonilaeto opcionalmente substituído ou um arilsulfonilaeto opcionalmente substituído.

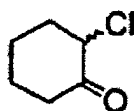
54. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda um passo de redução para formar um composto (31), em que o passo de redução compreende o tratamento de um composto de fórmula (14):



em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima,

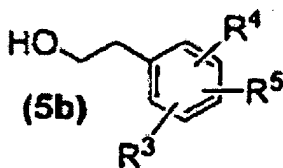
sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (31) conforme é estabelecido acima.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda um passo de
5 eterificação para formar um composto de fórmula (14), em que o passo de eterificação compreende o tratamento de um composto de fórmula (13):



(13)

com um composto de fórmula (5b):



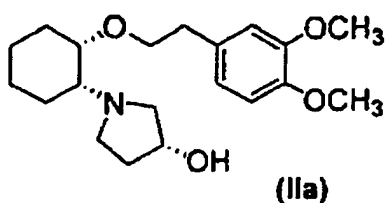
(5b)

em que R^3 , R^4 e R^5 são conforme é definido acima,
10 sob condições adequadas para formar o composto de fórmula (14) conforme é estabelecido acima.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 50-55, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender ainda a formação de um sal de adição de ácido do composto de
15 fórmula (II).

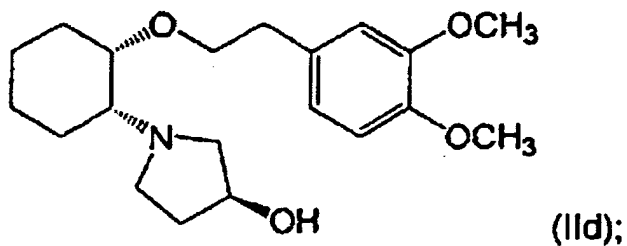
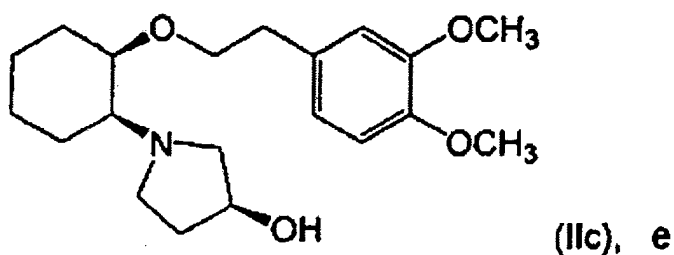
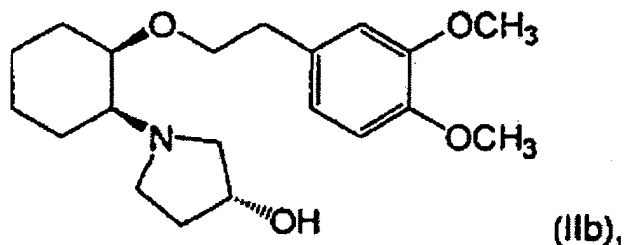
57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 50-56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (II) em que R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou
20 alcóxi C_1-C_6 ; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

58. Método, de acordo com a reivindicação 57, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é um composto de fórmula (IIa):



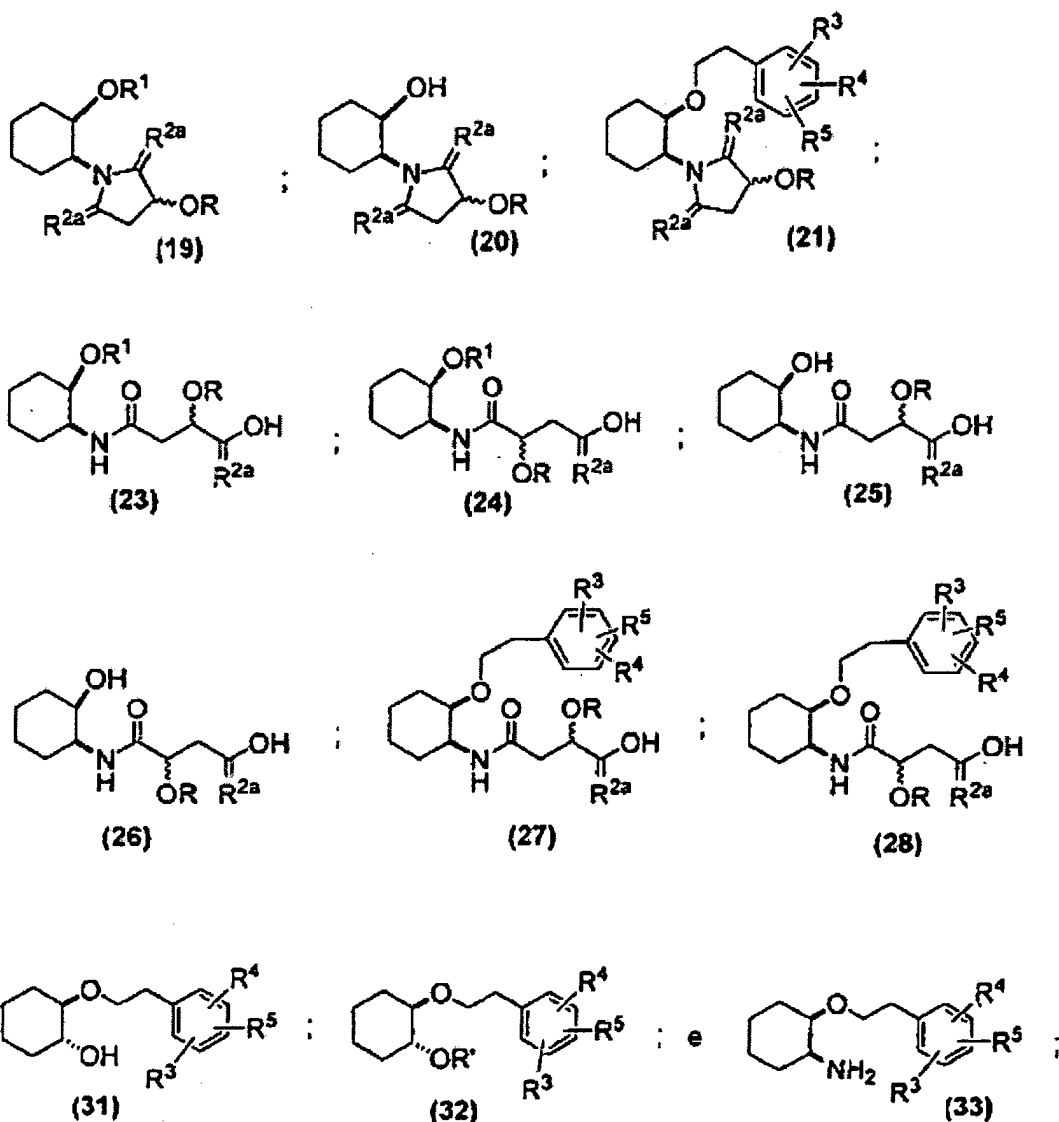
ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito, promedicamento ou sal farmaceuticamente aceitável seu.

59. Método, de acordo com a reivindicação 58, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (II) é selecionado do grupo consistindo de:



ou ésteres, amidas, complexos, quelatos, clatratos, solvatos, polimorfos, metabólitos, promedicamentos ou sais farmaceuticamente aceitáveis seus.

60. Composto, selecionado do grupo consistindo
5 dos seguintes:



ou um éster, amida, complexo, quelato, clatrato, solvato, polimorfo, metabólito, promedicamento ou sal farmaceuticamente aceitável seu; como um estereoisômero

individual ou como uma mistura destes;

CARACTERIZADO pelo fato de que:

cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada composto é O;

5 cada R^3 , R^4 e R^5 é independentemente bromo, cloro, flúor, carbóxi, hidrogênio, hidróxi, hidroximetil, metanosulfonamido, nitro, ciano, sulfamil, trifluormetil, $-CHF_2$, $-SO_2N(R_8)R_9$, $-OCF_3$, alcanoilóxi C_2-C_7 , alquil C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , aralcóxi C_7-C_{12} , alcoxicarbonil C_2-C_7 , tioalquil C_1-C_6 ,
10 aril ou $-N(R_6)R_7$;

cada R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são cada um independentemente selecionados de hidrogênio, acetil, metanossulfonil ou alquil C_1-C_6 ;

15 cada R^{2a} é O ou H_2 onde pelo menos um R^{2a} em cada composto é O;

cada R é independentemente um H, acil C_2-C_5 ou um grupo protetor de oxigênio;

cada R' é um grupo alquilsulfonil opcionalmente substituído ou um arilsulfonil opcionalmente substituído; e

20 cada R^1 é um grupo protetor de oxigênio; com a condição de que R^3 , R^4 e R^5 não podem ser todos hidrogênio ao mesmo tempo.

61. Composto, de acordo com a reivindicação 60,
CARACTERIZADO pelo fato de que o composto de fórmula (II) é
25 um composto de fórmula (II) onde R^3 , R^4 e R^5 são independentemente hidrogênio, hidróxi ou alcóxi C_1-C_6 ;