

(11) Número de Publicação: **PT 1704146 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 453/02 (2007.10) **A61K 31/4468**

(2007.10)

A61P 1/00 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2005.01.07**

(30) Prioridade(s): **2004.01.07 US 534892 P**
2004.04.09 US 560938 P

(43) Data de publicação do pedido: **2006.09.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.04.14**
124/2010

(73) Titular(es):

ARYX THERAPEUTICS, INC.
6300 DUMBARTON CIRCLE FREMONT CA
94555

US

(72) Inventor(es):

IAN IRWIN **US**
PASCAL DRUZGALA **US**
CYRUS BECKER **US**
MONICA PALME **US**
COURTNEY RUBENS **US**

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS ESTEREOISOMÉRICOS E PROCESSOS PARA O TRATAMENTO DE DISTURBIOS GASTROINTESTINAIS E DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS ESTEREOISOMÉRICOS E PROCESSOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚBIOS GASTROINTESTINAIS E DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL"

Antecedentes da Invenção

A cisaprida é um de uma classe de compostos conhecidos como derivados de benzamida, cujo composto parental é a metoclopramida. As Patentes U.S. nº 4962115 e 5057525 (colectivamente "Van Dale") divulgam N-(3-hidroxi-4-piperidenil) benzamidas de cisaprida. Van Dale divulga que estes compostos, os seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis e as suas formas estereoquimicamente isoméricas, estimulam a motilidade do sistema gastrointestinal.

Como uma classe, estes derivados de benzamida têm várias acções farmacológicas proeminentes. As actividades farmacológicas proeminentes dos derivados de benzamida são devidas aos seus efeitos nos sistemas neurais, os quais são modulados pelo neurotransmissor serotonina. O papel da serotonina, e desse modo a farmacologia dos derivados de benzamida, tem sido largamente implicado numa variedade de estados desde há muitos anos. Assim, a investigação tem-se focado na localização da produção e dos sítios de armazenagem de serotonina, bem como na localização de receptores de serotonina no corpo humano para determinar a ligação entre estes sítios e vários estados patológicos ou condições.

A este respeito, verificou-se que o sítio principal de produção e armazenagem de serotonina são as células enterocromafins da mucosa gastrointestinal. Verificou-se também que a serotonina tem uma poderosa acção estimulante sobre a motilidade intestinal através da estimulação do músculo liso intestinal, acelerando o trânsito intestinal e diminuindo o tempo de absorção, como na diarreia. Esta acção estimulante também está associada a náusea e vomição.

Devido à sua modulação do sistema neuronal de serotonina no aparelho gastrointestinal, muitos dos derivados de benzamida são agentes antieméticos eficazes e são geralmente utilizados para controlar a vomição durante a quimioterapia ou radioterapia de cancro, especialmente quando são utilizados compostos extremamente emetogénicos, tal como a cisplatina. Esta acção é quase certamente o resultado da capacidade dos compostos para bloquear as acções de serotonina (5HT) em sítios de acção específicos, o chamado receptor 5HT₃, o qual foi classicamente designado na literatura científica como o receptor M de serotonina. A quimioterapia e a terapia de radiação podem induzir náusea e vomição através da libertação de serotonina de células enterocromafins danificadas no aparelho gastrointestinal. A libertação do neurotransmissor serotonina estimula fibras nervosas aferentes vagais (iniciando desse modo o reflexo de vomição) e receptores de serotonina na zona de activação de quimiorreceptores da região postrema do cérebro. O sítio anatómico para esta acção dos derivados de benzamida, e se essa acção é central (SNC), periférica ou uma associação destas, permanece por resolver (Barnes et al., J. Pharm. Pharmacol. 40: 586-588, 1988). A cisaprida, como os outros derivados de benzamida pareceriam ser um agente antiemético eficaz com base

na sua capacidade para modular a actividade de serotonina no receptor 5HT₃.

Uma segunda acção proeminente dos derivados de benzamida é no aumento de actividade do músculo liso gastrointestinal desde o esófago e através do intestino delgado proximal, acelerando, desse modo, o trânsito esofágico e no intestino delgado, facilitando ainda o esvaziamento gástrico e aumentado a tonicidade do esfíncter esofágico inferior (Decktor et al., Eur. J. Pharmacol. 147: 313-316, 1988). O documento EP 0640601 A1 descreve derivados de benzamida apresentados como sendo úteis devido à sua actividade de melhoramento do funcionamento de um aparelho digestivo. Embora os derivados de benzamida não sejam agonistas do receptor colinérgico *per se*, os efeitos supramencionados sobre o músculo liso podem ser bloqueados por agentes bloqueadores do receptor muscarínico, tais como atropina ou inibidores da transmissão neuronal do tipo tetrodotoxina, os quais afectam os canais de sódio. Actividade bloqueadora semelhante foi descrita para os efeitos contrácteis da serotonina no intestino delgado. Actualmente, julga-se que os efeitos dos derivados de benzamida no músculo liso primário são o resultado de uma acção agonista sobre uma classe nova de receptores de serotonina referidos como receptores 5HT₄, os quais estão localizados em interneurónios no plexo mientérico da parede do intestino. A activação destes receptores aumenta subsequentemente a libertação de acetilcolina a partir dos terminais do nervo parassimpático localizado na proximidade circundante das fibras de músculo liso e é a associação de acetilcolina com os seus receptores nas membranas de músculo liso que é de facto o desencadeador para a contracção muscular.

Uma discussão de vários receptores 5HT, incluindo os receptores 5H4 pode ser encontrada, por exemplo, nas Patentes U.S. nº 6331401 e 6632827.

A cisaprida tem sido principalmente utilizada para tratar a doença de refluxo gastroesofágico (GERD). Esta doença é caracterizada pelo recuo do conteúdo do estômago para o esófago. Um dos factores mais importantes na patogénese da doença de refluxo gastroesofágico é uma redução na barreira de pressão devido a insuficiência do esfíncter esofágico. A insuficiência do esfíncter esofágico inferior pode surgir devido a uma pressão basal baixa, relaxamento do esfíncter ou a um aumento não compensado na pressão intragástrica. Outros factores na patogénese da doença são esvaziamento gástrico retardado, desobstrução esofágica insuficiente devido a peristaltismo insuficiente e a natureza corrosiva do material de refluxo o qual pode danificar a mucosa esofágica. Julga-se que a cisaprida fortalece a barreira anti-refluxo e melhora a desobstrução esofágica aumentando a pressão do esfíncter esofágico inferior e melhorando as contracções peristálticas.

Devido à sua actividade como um agente procinético, a cisaprida também pareceria útil para tratar dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal. A dispepsia é um estado caracterizado por uma insuficiência do poder ou função de digestão que pode surgir como um sintoma de uma disfunção gastrointestinal primária ou como uma complicação devida a outros distúrbios, tais como apendicite, distúrbios da vesícula biliar ou malnutrição. A gastroparesia é uma paralisia do estômago originada por uma anormalia motora no estômago ou como uma complicação de doenças, tais como diabetes, esclerose

sistémica progressiva, anorexia nervosa ou distrofia miotónica. A obstipação intestinal é um estado caracterizado por evacuação pouco frequente ou difícil de fezes resultante de estados, tais como falta de tonicidade do músculo intestinal ou espasticidade intestinal. O íleo pós-operatório é uma obstrução no intestino devido a uma ruptura na tonicidade do músculo após cirurgia. A pseudo-obstrução intestinal é um estado caracterizado por obstipação intestinal, dor com cólicas e vomição, mas sem evidência de obstrução física.

A toxicidade do fármaco é uma consideração importante no tratamento de humanos e animais. Os efeitos secundários tóxicos (efeitos adversos) resultantes da administração de fármacos incluem uma variedade de estados os quais variam desde temperatura baixa até à morte. A terapia farmacológica só se justifica quando os benefícios do protocolo de tratamento prevalecem sobre os riscos potenciais associados ao tratamento. Os factores ponderados pelo médico incluem o impacto qualitativo e quantitativo do fármaco a ser utilizado e o resultado se o fármaco não for administrado ao indivíduo. Outros factores considerados incluem o estado físico do doente, a fase da doença e o seu historial de progressão, e quaisquer efeitos adversos conhecidos associados a um fármaco.

A eliminação do fármaco é tipicamente o resultado de actividade metabólica sobre o fármaco e da excreção subsequente do fármaco do corpo. A actividade metabólica pode ocorrer no fluxo vascular e/ou nos compartimentos celulares ou órgãos. O fígado é um sítio principal de metabolismo de fármacos. O processo metabólico pode ser classificado em reacções sintéticas e não sintéticas. Nas reacções não sintéticas, o fármaco é quimicamente alterado por oxidação, redução, hidrólise ou

qualquer associação dos processos supramencionados. Estes processos são colectivamente referidos como reacções de Fase I.

Nas reacções de Fase II, também conhecidas como reacções sintéticas ou conjugações, o fármaco parental, ou seus metabolitos intermediários, são combinados com substratos endógenos para produzir um produto de adição ou conjugação. Os metabolitos formados em reacções sintéticas são, tipicamente, mais polares e biologicamente inactivos. Consequentemente, estes metabolitos são mais facilmente excretados via rins (na urina) ou fígado (na bílis). As reacções sintéticas incluem glucuronidação, conjugação com aminoácido, acetilação, sulfoconjugação e metilação.

Mais do que 90% de uma dose de cisaprida é metabolizada por N-desalquilação oxidativa no azoto da piperidina ou por hidroxilação aromática que ocorre nos anéis de 4-fluorofenoxilo ou benzamida.

Observou-se que a administração de cisaprida a um humano provoca efeitos adversos graves, incluindo distúrbios do SNC, aumento da pressão sistólica, interacções com outros fármacos, diarreia e cãibra abdominal. Além disso, foi relatado que a administração intravenosa de cisaprida apresenta a ocorrência de efeitos adversos adicionais não sentidos após administração oral de cisaprida (Stacher et al. [1987] *Digestive Diseases and Sciences* 32(11):1223-1230). Julga-se que estes efeitos adversos são provocados pelos metabolitos que resultam da desalquilação oxidativa ou hidroxilação aromática do composto, a qual ocorre no sistema de desintoxicação do citocromo P450. A cisaprida também está sujeita a um número de interacções fármaco/fármaco

indesejadas que também são uma consequência do metabolismo pelo sistema do citocromo P450.

Entre Julho de 1993 e Dezembro de 1999, a cisaprida (PROPULSID, Janssen Pharmaceutica Products, L.P.) esteve aparentemente associada a, pelo menos, 341 arritmias cardíacas graves. Estas arritmias incluem taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, torsades de pointes e prolongamento de QT. Foram relatadas oitenta (80) mortes. Em consequência destes efeitos adversos, o produto foi voluntariamente retirado do mercado livre nos Estados Unidos; contudo, o fármaco está disponível através de um programa de acesso investigacional restrito.

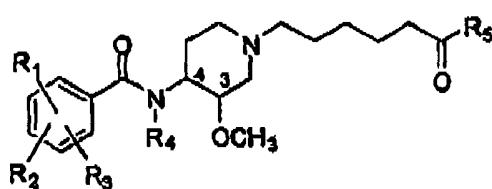
A segurança de agonistas do receptor 5HT₄ com actividade pró-cinética gastrointestinal (GI) tem sido limitada devido a efeitos cardíacos (prolongamento dos intervalos de QTc, taquicardia, torsades de pointes) e interacções farmacológicas adversas devido ao metabolismo hepático pelo citocromo P-450. Um agente procinético GI deste tipo que não possuisse estas desvantagens seria muito útil em várias áreas terapêuticas incluindo GERD e distúrbios de esvaziamento gástrico. Determinados derivados de cisaprida foram descritos na Patente U.S. nº 6552046 e no documento WO 01/093849, contudo seriam desejáveis outros compostos com propriedades ainda mais vantajosas.

Constatou-se agora que determinados estereoisómeros de um tal análogo estrutural e/ou funcional esterificado de cisaprida têm propriedades distintas e particularmente vantajosas.

Breve Sumário

A presente invenção proporciona compostos e composições, os quais análogos estereoisoméricos de cisaprida esterificada, para o tratamento seguro e eficaz de vários distúrbios gastrointestinais incluindo, mas não se limitando a, gastroparesia, refluxo gastroesofágico e estados relacionados. Os compostos da presente invenção também são úteis no tratamento de uma variedade de estados envolvendo o sistema nervoso central.

De acordo com um aspecto da presente invenção é proporcionado um composto da fórmula:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra;

R₁ é halogéneo;

R₂ é amino, NH(alquilo C₁-C₄) ou N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

R₃ é OH ou alcoxilo C₁-C₄;

R₄ é H ou metilo; e

R₅ é -O-cicloalquilo C₃-C₆, -O-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, -O-arilo, -N(R₉)-(alquil C₀-C₆)-C(O)-arilo, ou -N(R₉)-alquil C₀-C₆-arilo, -O-heteroarilo, -N(R₉)-C₁-C₆ (O)-heteroarilo ou -N(R₉)-alquil C₀-C₆-heteroarilo, em que cada dos grupos cílicos está não substituído ou substituído em uma ou mais posições

substituíveis com alquilo C₂-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo-C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, ou -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, metilsulfona, sulfonamida-C₀-C₆ ou NO₂; em que

R₉ em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C₁-C₄; e

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

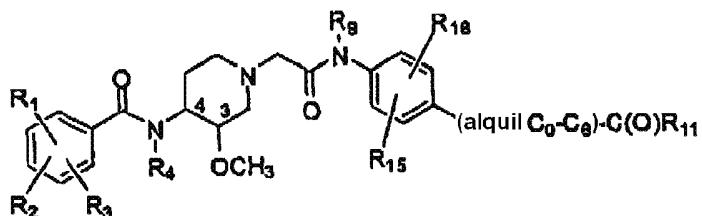
R₁₁ é alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo ou heteroarilo, em que

os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃; ou

R₁₁ é -O-heterocicloalquilo, em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃.

De acordo com outro aspecto da presente invenção é proporcionado um composto da fórmula:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra; R₁ é halogéneo;

R₂ é amino, NH(alquilo C₁-C₄) ou N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

R₃ é OH ou alcoxilo C₁-C₄;

R₄ é H ou metilo;

R₉ em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C₁-C₄ ;

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

R₁₁ é alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo ou heteroarilo, em que os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo,

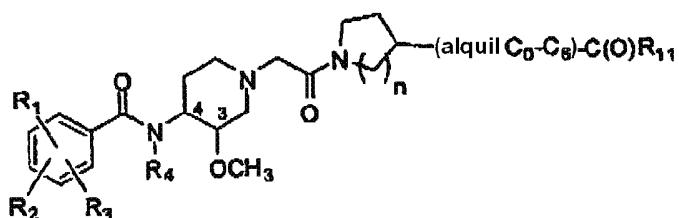
hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃; ou

R₁₁ é -O-heterocicloalquilo em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃;

R₁₅ é H, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida-C₀-C₆ ou NO₂; e

R₁₆ é H ou -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁.

De acordo com ainda outro aspecto da presente invenção é proporcionado um composto da fórmula:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra;

n é 1 ou 2;

R₁ é halogéneo;

R₂ é amino, NH(alquilo C₁-C₄) ou N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

R₃ é OR ou alcoxilo C₁-C₄;

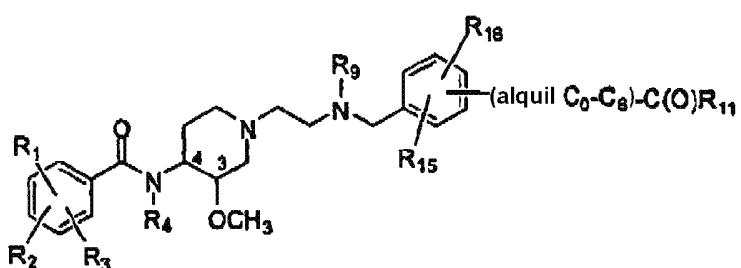
R₄ é H ou metilo; e

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

R_{11} é alcoxilo C_1-C_6 , opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$, $-(alquil\ C_0-C_6)-C(O)N(N_9)-heterocicloalquilo$, $-O-heterocicloalquilo$, $-C_1-C_6(O)N(R_9)-heteroarilo$, ou heteroarilo, em que os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 , o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 ,

R_9 em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C_1-C_4 ; ou R_{11} é $-O-heterocicloalquilo$ em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 .

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é proporcionado um composto da fórmula:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra;

R₁ é halogéneo;

R₂ é amino, NH(alquilo C₁-C₄) ou N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

R₃ é OH ou alcoxilo C₁-C₄;

R₄ é H ou metilo; e

R₉ em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C₁-C₄;

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

R₁₁ é alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₅)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo, ou heteroarilo, em que

os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

R₉ em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C₁-C₄; ou

R₁₁ é -O-heterocicloalquilo em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₁;

R_{15} é H, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halogéneo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)$, sulfonamida- C_0-C_6 ou NO_2 ; e

R_{16} é H ou $-O-(alquil C_0-C_6)-C(O)R_{11}$.

A invenção também inclui composições compreendendo, pelo menos, um composto da presente invenção e, pelo menos, um excipiente, adjuvante, veículo ou solvente farmaceuticamente aceitável.

De acordo com a presente invenção é proporcionada a utilização de um composto ou sal da presente invenção na preparação de um medicamento para o tratamento de emésse, dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, pseudo-obstrução intestinal, refluxo gastroesofágico ou íleo pós-operatório.

De acordo com outro aspecto da presente invenção é proporcionado um composto ou sal da presente invenção para utilização no tratamento de emésse, dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, pseudo-obstrução intestinal, refluxo gastroesofágico ou íleo pós-operatório.

Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento ou prevenção de doença de refluxo gastroesofágico e reduzem substancialmente os efeitos adversos associados à administração de cisaprida. Estes efeitos adversos incluem, mas não se limitam a diarreia, cãibra abdominal e aumentos da tensão arterial e ritmo cardíaco.

Adicionalmente, os compostos e composições da invenção são úteis no tratamento de emése e outros estados, incluindo mas não se restringindo a dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal. Como uma vantagem adicional, os efeitos adversos associados à administração de cisaprida também são reduzidos nestes processos de tratamento.

Vantajosamente, os compostos da presente invenção são ligandos para o receptor 5HT₄ e, por conseguinte, podem ser utilizados para tratar estados mediados através deste receptor. Estes receptores estão localizados em várias áreas do sistema nervoso central e a modulação destes receptores pode ser utilizada para efectuar as modulações desejadas do SNC.

Vantajosamente, a presente invenção proporciona compostos estereoisoméricos, os quais contêm uma unidade éster que não diminui a capacidade destes compostos para proporcionar um benefício terapêutico, mas que os torna mais susceptíveis a degradação pelo soro e/ou esterases citosólicas, evitando, desse modo, o sistema de desintoxicação de fármacos do citocromo P450 associado a efeitos adversos provocados pela cisaprida e reduzindo a incidência de tais eventos adversos.

Vantajosamente, os compostos terapêuticos da presente invenção são estáveis na armazenagem e proporcionam um metabolismo mais seguro dos fármacos em comparação com outros fármacos; por conseguinte, os compostos da presente invenção podem ser utilizados com uma menor incidência de efeitos secundários e toxicidade.

A requerente descreve os produtos de degradação (de um modo preferido, produtos de degradação metabólica) que se formam quando os compostos terapêuticos da presente invenção sofrem a acção de esterases. Como aqui descrito, estes produtos de degradação podem ser utilizados para seguir a eliminação dos compostos terapêuticos de um doente.

A requerente também descreve processos de síntese dos compostos terapêuticos estereoisoméricos da presente invenção, bem como intermediários úteis na preparação de compostos de interesse.

Breve Descrição dos Desenhos

Figura 1 é um gráfico que representa as Curvas Concentração-Resposta para o Agonismo do Receptor 5-HT₄ por ATI-7505, serotonina, Cisaprida e ATI-7500.

Figura 2 é um gráfico que representa o esvaziamento gástrico em cães alimentados. Os dados mostrados estão normalizados relativamente à média de controlo de veículo a multiplicar pelos valores de retorno de MMC. Os valores representam a média + EPM de 5 cães. *p < 0,05 versus os controlos de veículo

Figura 3 é um gráfico que representa o metabolismo de ATI-7505 e ATI-7500, com e sem o Cofactor dependente de CYP450, NADPH. Os gráficos mostram as concentrações médias e DP em μM de ATI-7505 e ATI-7500. ATI-7505 (2 μM) foi incubado com proteína microssomal humana (1 mg) na presença ou ausência do sistema de regeneração de NADPH (cofator).

Divulgação Detalhada

Num outro aspecto, a invenção proporciona compostos, em que

R₅ é -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, em que o grupo heterocicloalquilo é seleccionado de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, indolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo e imidazolidinilo, -O-arilo, -N(R₉)-C(O)-arilo ou -N(R₉)-alquil C₀-C₆-arilo, em que cada dos grupos cílicos está não substituído ou substituído em uma ou mais posições substituíveis com alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo-C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -C(O)R₁₁ ou NO₂; em que R₉ em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C₁-C₄; e

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

R₁₁ é alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo ou heteroarilo, em que

o grupo heterocicloalquilo é seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo e

aza-biciclo-decilo, em que os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

o grupo heteroarilo é seleccionado de piridilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo e indolilo, em que os grupos heteroarilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃; ou

R₁₁ é -O-heterocicloalquilo em que o heterocicloalquilo é seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo e tetra-hidrofuranilo, e em que cada grupo heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos, em que R₁ é cloro.

Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos, em que R₂ é amino.

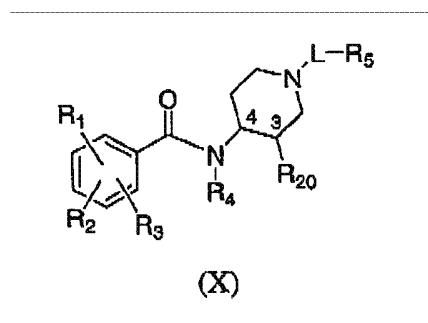
Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos, em que R₃ é metoxilo.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos, em que R₄ é H ou metilo.

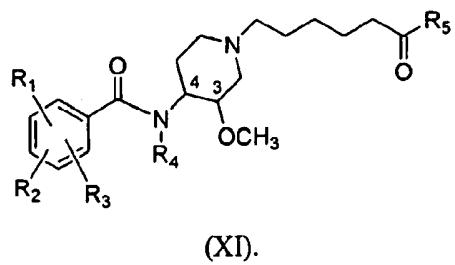
Ainda num outro aspecto, a invenção proporciona compostos, em que R₁ é cloro; R₂ é amino; R₃ é metoxilo; e R₄ é H ou metilo.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos, em que são combinados dois ou mais aspectos anteriormente descritos.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de Fórmula (XI), os quais são compostos de fórmula (X)



em que L é $-(CH_2)_5-C(O)-$:



Ainda num outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que R₁ é cloro; R₂ é amino; R₃ é metoxilo; e R₄ é H ou metilo.

Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que R₅ é -O-heterocicloalquilo, em que o grupo heterocicloalquilo é seleccionado de aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo ou 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza, está opcionalmente substituído com metilo ou etilo; e R₄ é H ou metilo.

Ainda num outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que R₅ é -O-heterocicloalquilo, em que o grupo heterocicloalquilo é seleccionado de piperidinilo, piperazinilo ou pirrolidinilo, cada dos quais está não substituído ou substituído em uma ou duas posições com grupos que são independentemente alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogéneo, haloalquilo C₁-C₄ (num aspecto, CF₃), haloalcoxilo C₁-C₄ (num aspecto OCF₃), hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -(alquil C₁-C₆)-C(O)R₁₁ ou NO₂; e R₄ é H ou metilo.

Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que R₅ é -O-heterocicloalquilo, em que o grupo heterocicloalquilo é seleccionado de indolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo e imidazolidinilo, cada dos quais está não substituído ou substituído em uma ou duas posições com grupos que são independentemente alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogéneo, haloalquilo C₁-C₄ (num aspecto, CF₃), haloalcoxilo C₁-C₄ (num aspecto OCF₃), hidroxilo,

hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)$, $-(alquil C_0-C_6)-C(O)R_{11}$ ou NO_2 ; e R_4 é H ou metilo.

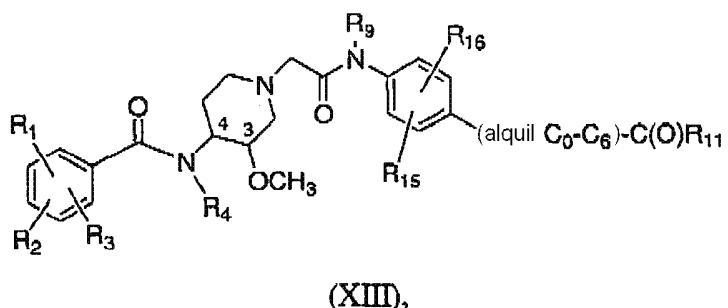
Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que R_5 é $-O-fenilo$, $N(R_9)-(alquil C_0-C_6)-C(O)-fenilo$ ou $-N(R_9)-alquil C_0-C_4-fenilo$, em que o grupo fenilo está substituído com um ou dois grupos que são independentemente alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , halogéneo, haloalquilo C_1-C_4 (num aspecto, CF_3), haloalcoxilo C_1-C_4 (num aspecto OCF_3), hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)$, $-(alquil C_0-C_6)-C(O)R_{11}$ ou NO_2 ; e R_4 e R_9 são independentemente H ou metilo.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que R_4 é H.

Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que R_{11} é alcoxilo C_1-C_6 , opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)$, $-(alquil C_0-C_6)-C(O)N(R_9)-heterocicloalquilo$ ou $heterocicloalquilo$, em que o grupo heterocicloalquilo é seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo e morfolinilo, em que os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 .

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XI), em que são combinados dois ou mais aspectos anteriormente descritos.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de Fórmula (XIII), i. e., compostos de fórmula (XII), da fórmula:



em que R_{15} é H, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halogéneo, haloalquilo C_1-C_6 (num aspecto CF_3), haloalcoxilo C_1-C_6 (num aspecto OCF_3), hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6) ou metilsulfona, sulfonamida- C_0-C_6 , NO_2 e R_{16} é H ou $-O-($ alquil $C_0-C_6)-C(O)R_{11}$. Noutro aspecto, R_{15} é H.

Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIII), em que R_4 e R_9 são independentemente H ou metilo, e R_{11} é OH, alcoxilo C_1-C_4 (noutro aspecto, alcoxilo C_1-C_3) ou alcoxi C_1-C_2 -alcoxi C_1-C_3 . Noutro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são como anteriormente definidos e R_1 é cloro; R_2 é amino; e R_3 é metoxilo.

Ainda num outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIII), em que R_4 e R_9 são independentemente H ou metilo, e R_{11} é alcoxilo C_1-C_4 substituído com amino,

-NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo ou 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza está opcionalmente substituído com metilo ou etilo; e R₄ é H ou metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo. Noutro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são como anteriormente definidos e R₁ é cloro; R₂ é amino; e R₃ é metoxilo.

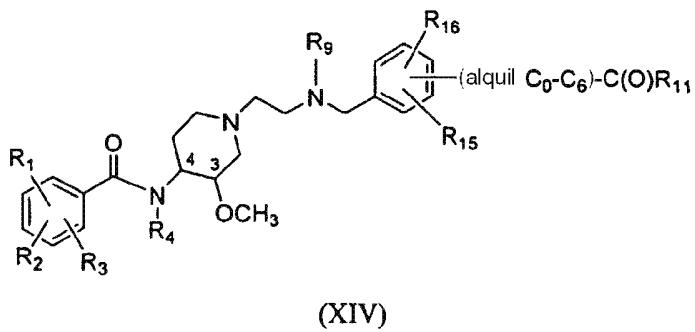
Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIII), em que R₄ e R₉ são independentemente H ou metilo, e R₁₁ é alcoxilo C₁-C₄ substituído com amino, -NH(alquilo C₁-C₆), ou -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆). Noutro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são como anteriormente definidos e R₁ é cloro; R₂ é amino; e R₃ é metoxilo.

Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIII), em que R₄ e R₉ são independentemente H ou metilo, e R₁₁ é alcoxilo C₁-C₄ substituído com pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo. Noutro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são como anteriormente definidos e R₁ é cloro; R₂ é amino; e R₃ é metoxilo.

Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIII), em que, pelo menos, um de R₄ e R₉ é H.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIII), em que são combinados dois ou mais aspectos anteriormente descritos.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIV), i. e., compostos de fórmula (X), da fórmula:



em que *R*₁₅ é H, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, haloalquilo C₁-C₆ (num aspecto CF₃), haloalcoxilo C₁-C₆ (num aspecto OCF₃), hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida-C₀-C₆ ou NO₂, e *R*₁₆ é H ou -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁. Noutro aspecto, *R*₁₅ é H.

Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIV), em que *R*₄ e *R*₉ são independentemente H ou metilo, e *R*₁₁ é OH, alcoxilo C₁-C₄ (noutro aspecto, alcoxilo C₁-C₃) ou alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₃-. Noutro aspecto, *R*₄, *R*₉ e *R*₁₁ são como anteriormente definidos e *R*₁ é cloro; *R*₂ é amino; e *R*₃ é metoxilo. Ainda noutro aspecto, pelo menos, um de *R*₄ e *R*₉ é H.

Ainda num outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIV), em que *R*₄ e *R*₉ são independentemente H ou metilo, e *R*₁₁ é alcoxilo C₁-C₄ substituído com amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo ou 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza está opcionalmente

substituído com metilo ou etilo; e R_4 é H ou metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo, ou -(alquil C_0-C_6)-C(O)NH-pirid-4-ilo. Noutro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são como anteriormente definidos e R_1 é cloro; R_2 é amino; e R_3 é metoxilo.

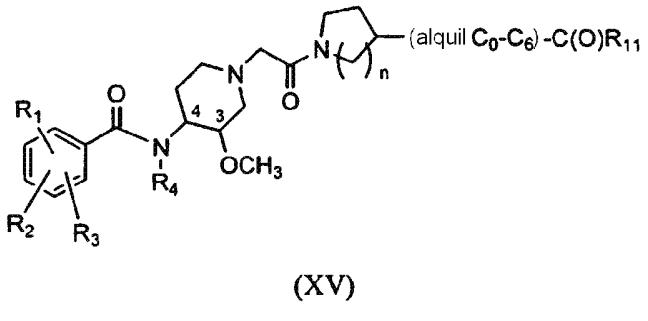
Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIV), em que R_4 e R_9 são independentemente H ou metilo, e R_{11} é alcoxilo C_1-C_4 substituído com amino, -NH(alquilo C_1-C_6), ou -N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6). Noutro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são como anteriormente definidos e R_1 é cloro; R_2 é amino; e R_3 é metoxilo.

Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIV), em que R_4 e R_9 são independentemente H ou metilo, e R_{11} é alcoxilo C_1-C_4 substituído com pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou -(alquil C_0-C_6)-C(O)NH-pirid-4-ilo. Noutro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são como anteriormente definidos e R_1 é cloro; R_2 é amino; e R_3 é metoxilo.

Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIV), em que, pelo menos, um de R_4 e R_9 é H.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XIV), em que são combinados dois ou mais aspectos anteriormente descritos.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XV), i. e., compostos de fórmula (X) da fórmula:



em que n é 1 ou 2.

Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XV), em que R₄ é H ou metilo, e R₁₁ é OH, alcoxilo C₁-C₄ (noutro aspecto, alcoxilo C₁-C₃) ou alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₃-. Noutro aspecto, R₄ e R₁₁ são como anteriormente definidos e R₁ é cloro; R₂ é amino; e R₃ é metoxilo. Ainda noutro aspecto, pelo menos, um de R₄ e R₉ é H.

Ainda num outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XV), em que R₄ e R₉ são independentemente H ou metilo, e R₁₁ é alcoxilo C₁-C₄ substituído com amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo ou 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza está opcionalmente substituído com metilo ou etilo; e R₄ é H ou metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou -C(O)NH-pirid-4-ilo. Noutro aspecto, R₄, R₉ e R₁₁ são como anteriormente definidos e R₁ é cloro; R₂ é amino; e R₃ é metoxilo.

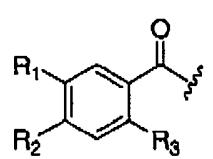
Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XV), em que R₄ e R₉ são independentemente H ou metilo, e

R_{11} é alcoxilo C_1-C_4 substituído com amino, $-NH(alquilo\ C_1-C_6)$ ou $-N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$. Noutro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são como anteriormente definidos e R_1 é cloro; R_2 é amino; e R_3 é metoxilo.

Ainda outro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XV), em que R_4 é H ou metilo, e R_{11} é alcoxilo C_1-C_4 substituído com aza-biciclo-octilo, em determinadas formas de realização 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo ou 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza está opcionalmente substituído com metilo ou etilo; e R_4 é H ou metilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou $-(alquil\ C_0-C_6)-C(O)NH-pirid-4-ilo$. Noutro aspecto, R_4 , R_9 e R_{11} são como anteriormente definidos e R_1 é cloro; R_2 é amino; e R_3 é metoxilo.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (XV), em que são combinados dois ou mais aspectos anteriormente descritos.

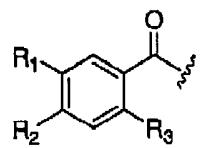
Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de acordo com qualquer uma das fórmulas (XI), (XIII), (XIV) ou (XV), em que R_1 , R_2 e R_3 estão orientados no anel de fenilo como se segue:



Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de acordo com qualquer uma das fórmulas (XI), (XIII), (XIV) ou (XV), em

que a ligação 3 tem a configuração "S" e a ligação 4 tem a configuração "R".

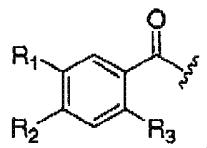
Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de acordo com qualquer uma das fórmulas (XI), (XIII), (XIV) ou (XV), em que R₁, R₂ e R₃ estão orientados no anel de fenilo como se segue:



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

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de acordo com qualquer uma das fórmulas (XI), (XIII), (XIV) ou (XV), em que a ligação 3 tem a configuração "R" e a ligação 4 tem a configuração "S".

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de acordo com qualquer uma das fórmulas (XI), (XIII), (XIV) ou (XV), em que R₁, R₂ e R₃ estão orientados no anel fenilo como se segue:



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

A requerente descreve processos de tratamento de emése, dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, pseudo-obstrução intestinal, refluxo gastroesofágico ou íleo pós-operatório, compreendendo o processo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou sal de acordo com a fórmula (X) a um doente necessitado desse tratamento.

A presente invenção proporciona compostos que são mais susceptíveis a degradação pelas esterases do soro e/ou citosólicas do que a cisaprida, evitando assim os efeitos adversos associados ao metabolismo pelo citocromo P450.

Vantajosamente, os compostos terapêuticos da presente invenção são estáveis na armazenagem, mas têm uma semivida relativamente curta no meio fisiológico; por conseguinte, os compostos da presente invenção podem ser utilizados com uma menor incidência de efeitos secundários e toxicidade.

Num aspecto preferido da presente invenção são proporcionados compostos estereoisoméricos terapêuticos que são úteis no tratamento de doença de refluxo gastroesofágico e que contêm um grupo éster, o qual é suscetível a degradação por esterases, degradando desse modo o composto e facilitando a sua remoção eficiente do indivíduo tratado. Num aspecto preferido, os compostos terapêuticos estereoisoméricos são metabolizados pelo sistema de desintoxicação de fármacos de Fase I.

A requerente descreve os produtos de degradação (de um modo preferido produtos de degradação metabólica, i. e., metabolitos, geralmente ácidos de ésteres parentéricos) que são produzidos quando os compostos terapêuticos da presente invenção sofrem a

acção de uma esterase. A presença destes produtos de degradação na urina ou soro pode ser utilizada para seguir a velocidade de eliminação do composto terapêutico de um doente.

A degradação dos compostos da presente invenção por esterases é particularmente vantajosa para o metabolismo de fármacos porque estas enzimas estão distribuídas ubliquamente e a sua actividade não depende da idade, género ou estado patológico na mesma medida que o metabolismo hepático oxidativo de fármacos.

A requerente descreve processos de tratamento de distúrbios, tal como a doença de refluxo gastroesofágico compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um análogo estrutural e/ou funcional estereoisomérico de cisaprida a um indivíduo necessitado de tratamento. Numa divulgação específica, a presente invenção proporciona análogos estruturais e/ou funcionais estereoisoméricos de cisaprida e composições farmacêuticas destes compostos esterificados.

A presente invenção proporciona ainda materiais e utilizações para o tratamento de emése e outros estados, tais como, incluindo mas não se limitando a dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal e pseudo-obstrução intestinal, ao mesmo tempo que reduz substancialmente os efeitos adversos associados à administração de cisaprida.

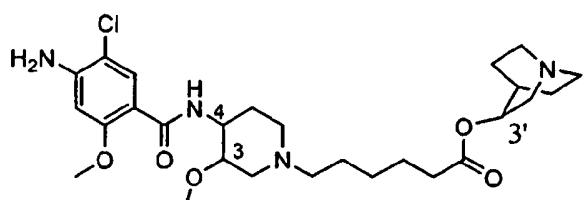
Num aspecto preferido da presente invenção são proporcionados compostos estereoisoméricos terapêuticos, os quais são úteis no tratamento de refluxo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, íleo pós-

operatório e pseudo-obstrução intestinal e os quais contêm um grupo éster o qual sofre a acção de esterases, degradando desse modo o composto e facilitando a sua remoção eficiente do indivíduo tratado.

Nós descrevemos processos de síntese dos compostos únicos e vantajosos da presente invenção. Em particular, são ensinados os processos de produção e purificação de tais compostos estereoisoméricos. Os processos para adicionar tais unidades éster e de produção e purificação de estereoisómeros, são bem conhecidos do especialista e podem ser prontamente realizados utilizando a orientação aqui proporcionada.

Compostos Preferidos

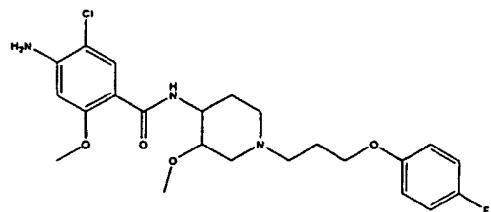
Num aspecto preferido, a presente invenção proporciona estereoisómeros isolados do Composto I, o qual contém três centros quirais.



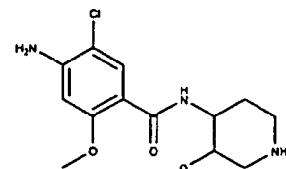
**Éster de 1-aza-bicílico[2.2.2]oct-3-ilo do ácido
6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-
1-il]-hexanóico**

Composto I

Dois dos centros quirais existem na cisaprida e norcisaprida e estão na configuração cis nos fármacos activos:

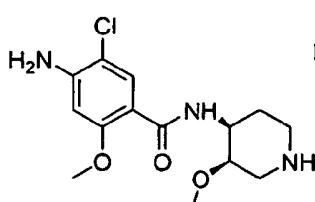


(±)-Cisaprida

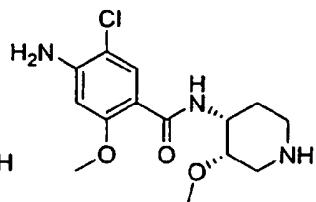


(±)-Norcisaprida

Assim, por exemplo, a norcisaprida farmaceuticamente activa é uma mistura racémica dos dois enantiómeros cis:

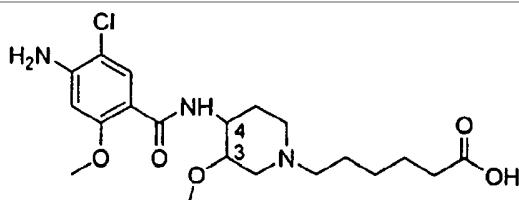


(-)-Norcisaprida



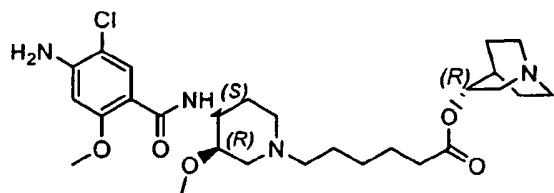
(+)-Norcisaprida

Num aspecto, a presente invenção está particularmente relacionada com a configuração no terceiro centro quiral, na unidade de quinuclidinol. Este grupo é eliminado na conversão ao metabolito ácido aqui referido como ± Composto II:



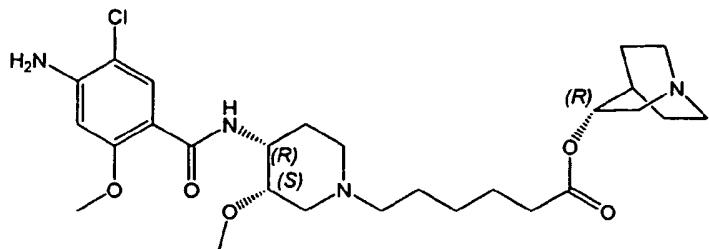
Composto II

Os estereoisómeros preferidos do Composto I da presente invenção são preparados por conjugação de R ou S quinuclidinol com (+)- ou (-)-norcisaprida, dando Compostos III, IV, V e VI.



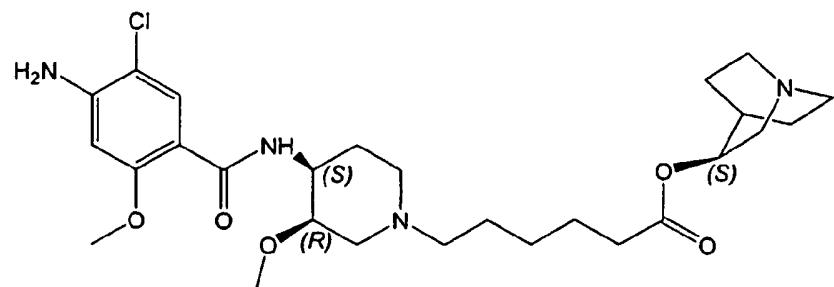
Éster de 1-aza-bicilo[2.2.2]oct-3-ilo do ácido (3R,4S,3' R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanóico

composto III: (-) (R)-composto I



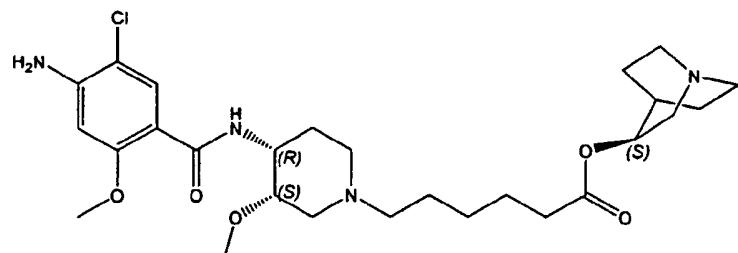
Éster de 1-aza-bicilo[2.2.2]oct-3-ilo do ácido (3S,4R,3' R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanóico

composto IV: (+) (R)-composto I



Éster de 1-aza-bicílico[2.2.2]oct-3-ilo do ácido (3R,4S,3'S)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanóico

composto V: (-) (S)-composto



Éster de 1-aza-bicílico[2.2.2]oct-3-ilo do ácido (3S,4R,3'S)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanóico

composto VI: (+) (S)-composto I

Num aspecto preferido, a presente invenção refere-se a compostos estereoisomericamente isolados e composições compreendendo os compostos. As formas estereoisoméricas isoladas dos compostos da invenção estão substancialmente isentas umas das outras (*i. e.*, em excesso estereoisomérico). Por outras

palavras, as formas "R" dos compostos estão substancialmente isentas das formas "S" dos compostos e estão, assim, em excesso estereoisomérico em relação às formas "S". Reciprocamente, as formas "S" dos compostos estão substancialmente isentas de formas "R" dos compostos e estão, assim, em excesso estereoisomérico em relação às formas "R". Num aspecto da invenção, os compostos estereoisoméricos isolados estão em, pelo menos, cerca de 80% de excesso estereoisomérico. Num aspecto preferido, os compostos estão em, pelo menos, cerca de 90% de excesso estereoisomérico. Num aspecto mais preferido, os compostos estão em, pelo menos, cerca de 95% de excesso estereoisomérico. Num aspecto ainda mais preferido, os compostos estão em, pelo menos, cerca de 97,5% de excesso estereoisomérico. Num aspecto muito preferido, os compostos estão em, pelo menos, cerca de 99% de excesso estereoisomérico. Analogamente, as formas "(+)" e "(-)" dos compostos também são proporcionadas em excesso estereoisomérico.

Como aqui descritos, os vários estereoisómeros têm propriedades particulares inesperadas que podem ser utilizadas, vantajosamente, para adaptar o tratamento a um conjunto particular de circunstâncias. Assim, por exemplo, os compostos contendo o isómero (3'R) na unidade de éster de quinuclidinilo, *i. e.*, compostos III e IV, são rapidamente metabolizados por esterases no plasma humano, enquanto os compostos contendo o isómero (3'S) de quinuclidinol, *i. e.*, compostos V e VI, sofreram um metabolismo muito mais lento.

Assim, os isómeros (3'R) do composto I podem ser utilizados quando se prefere uma duração de acção curta, por exemplo estimulação da motilidade gástrica num episódio agudo, tal como a administração pulsátil a doentes com gastroparesia aguda, ou

no refluxo gastroesofágico agudo. Outra vantagem do metabolismo rápido por esterases em metabolitos substancialmente menos activos, *i. e.*, composto II, é a probabilidade muito baixa de interacções fármaco-fármaco e a toxicidade. Por conseguinte, estes isómeros (R) de actuação curta podem ser vantajosamente utilizados como uma formulação intravenosa para tratar o refluxo gastroesofágico em recém-nascidos prematuros que sejam notoriamente incapazes de metabolizar fármacos tão bem como os adultos porque o seu sistema CYP450 não está completamente desenvolvido. Nestes recém-nascidos, um fármaco possuindo metabolismo rápido por um sistema diferente do CYP450, *e. g.*, esterases, é uma grande vantagem. Por outro lado, os isómeros (3'S) do composto I são melhor utilizados em situações crónicas dos mesmos males, por exemplo gastroparesia em doentes diabéticos ou doentes com cancro sob opiatos ou em doentes com refluxo gastroesofágico crónico que necessitam de cobertura de 24 horas.

Além das suas diferenças no destino metabólico, estes isómeros separados também têm afinidades de ligação diferentes para o receptor 5-HT₄, sugerindo desse modo actividades diferentes, e por conseguinte utilizações terapêuticas diferentes. Assim, numa ordem de afinidade decrescente para o receptor 5-HT₄, os isómeros podem ser ordenados como se segue (entre parêntesis encontram-se os valores de constante de ligação K_i); composto IV (1,4 nM), composto VI (3,4 nM), composto III (28 nM) e composto V (72 nM). Estas experiências de ligação foram realizadas utilizando o processo de substituição de etiqueta radioactiva descrito em livros clássicos e facilmente reproduzíveis pelos especialistas na técnica de biologia molecular.

Como uma conclusão destas considerações: quando as posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra, o composto I é uma mistura de 4 isómeros, consistindo de 2 pares de enantiómeros. O primeiro par de enantiómeros é (+)(R)-composto I e (-)(S)-composto I (compostos IV e V, respectivamente), o segundo par de enantiómeros é (-)(R)-composto I e (+)(S)-composto I (compostos III e VI, respectivamente). Dentro de cada par enantiomérico, cada enantiómero separado tem propriedades diferentes no que se refere tanto à sua velocidade de hidrólise por esterases como no que se refere à sua afinidade no receptor 5-HT₄. Estas propriedades diferentes conferem-lhes separadamente utilizações terapêuticas vantajosas as quais não são intermutáveis, i. e., as quais são específicas para cada isómero, e as quais não são aplicáveis à mistura racémica. Estas diferenças de afinidade no receptor e estas diferenças nas velocidades metabólicas não são predizíveis nem é possível dissecar estas propriedades quando se avalia a mistura racémica.

Definições

Como aqui utilizado, o termo "alquilo" inclui aqueles grupos alquilo com um número designado de átomos de carbono. Os grupos alquilo podem ser lineares ou ramificados. Exemplos de "alquilo", incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- e terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo e semelhantes. Se não for especificado o número de átomos de carbono, a unidade "alquilo" objecto tem desde 1 a 6 carbonos.

O termo "alcoxilo" representa um grupo alquilo com o número indicado de átomos de carbono ligados à unidade molecular parental através de uma ponte de oxigénio. Exemplos de grupos

alcoxilo incluem, por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo e isopropoxilo.

Por "arilo" refere-se um grupo carbocíclico aromático possuindo um único anel (e. g., fenilo) que está opcionalmente fundido ou ligado de outro modo a outros anéis hidrocarboneto aromáticos ou anéis hidrocarboneto não aromáticos. "Arilo" inclui anéis múltiplos fundidos, nos quais, pelo menos, um é aromático, (e. g., 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo, naftilo), em que cada anel está opcionalmente mono-, di- ou trissubstituído com os grupos identificados abaixo, bem como anéis múltiplos que não estão fundidos, tais como, por exemplo, bifenilo ou binaftilo. Os grupos arilo preferidos da presente invenção são fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, di-hidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo ou 6,7,8,9-tetra-hidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Os mais preferidos são fenilo, bifenilo e naftilo. O muito preferido é o fenilo. Aqui, os grupos arilo estão não substituídos ou, conforme especificado, substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos. Por exemplo, tais grupos arilo podem estar opcionalmente substituídos com, por exemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) ou dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆).

O termo "haloalcoxilo" refere-se a um grupo alcoxilo substituído com, pelo menos, um átomo de halogéneo e substituído ainda opcionalmente com, pelo menos, um átomo de halogéneo adicional, em que cada halogéneo é independentemente F, Cl, Br ou I. Os halogéneos preferidos são F ou Cl. Os grupos

haloalcoxilo preferidos contêm 1-6 carbonos, de um modo mais preferido, 1-4 carbonos e, de um modo ainda mais preferido, 1-2 carbonos. "Haloalcoxilo" inclui grupos per-haloalcoxilo, tais como OCF_3 ou OCF_2CF_3 .

O termo "heteroarilo" refere-se a um sistema cílico aromático contendo, pelo menos, um heteroátomo seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre. O anel heteroarilo pode estar fundido ou ligado de outro modo a um ou mais anéis heteroarilo, anéis hidrocarboneto aromático ou não aromático ou anéis heterocicloalquilo. Os exemplos de grupos heteroarilo incluem, por exemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetra-hidrofuranilo, isobenzotetra-hidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetra-hidrofuranilo, benzotetra-hidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, di-hidrobenzisoxazinilo, benzisoxazinilo, benzoxazinilo, di-hidrobenzisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cromonilo, cromanonilo, N-óxido de piridinilo, tetra-hidroquinolinilo, di-hidroquinolinilo, di-hidroquinolinonilo, di-hidrocumarinilo, di-hidroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo N-óxido, piridazinilo, N-óxido de pirazinilo,

N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolinilo, N-óxido de quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de indolizinilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de benzotiazolilo, N-óxido de benzimidazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de benzotiopiranilo, S,S-dióxido de benzotiopiranilo. Os grupos heteroarilo preferidos incluem piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo. Os grupos heteroarilo mais preferidos incluem piridilo, pirrolilo e indolilo. Aqui, os grupos heteroarilo estão não substituídos ou, conforme indicado, substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos. Por exemplo, tais grupos heteroarilo podem estar opcionalmente substituídos com, por exemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) ou dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆).

O termo "heterocicloalquilo" refere-se a um anel ou sistema cílico contendo, pelo menos, um heteroátomo que é, de um modo preferido, seleccionado de azoto, oxigénio e enxofre, em que o referido heteroátomo está num anel não aromático. O anel heterocicloalquilo está opcionalmente fundido ou ligado de outro modo a outros anéis heterocicloalquilo e/ou anéis hidrocarboneto não aromático e/ou anéis fenilo. Os grupos heterocicloalquilos preferidos têm desde 3 a 7 membros. Os grupos heterocicloalquilos mais preferidos têm 5 ou 6 membros. Exemplos

de grupos heterocicloalquilos incluem, por exemplo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetra-hidropiranilo, piperidinilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, di-hidropirazolilo, di-hidropirrolilo, di-hidropirazinilo, di-hidropiridinilo, di-hidropirimidinilo, di-hidrofurilo, di-hidropiranilo, S-óxido de tetra-hidrotienilo, S,S-dióxido de tetra-hidrotienilo e S-óxido de homotiomorfolinilo. Os grupos heterocicloalquilos preferidos incluem aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, morfolinilo e imidazolidinilo. Os mais preferidos são aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo e morfolinilo. Aqui, os grupos heterociclo grupos estão não substituídos ou, conforme indicado, substituídos em uma ou mais posições substituíveis com vários grupos. Por exemplo, tais grupos heterociclo podem estar opcionalmente substituídos com, por exemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquil(C₁-C₆)amino, dialquil(C₁-C₆)amino, alcenilo C₂-C₆, alcinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo(C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆), dialquil(C₁-C₆)aminoalquilo(C₁-C₆) ou =O.

O termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" ou "um seu sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais preparados de ácidos ou bases não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos e bases inorgânicos e ácidos e bases orgânicos.

Uma vez que o composto da presente invenção é básico, os sais podem ser preparados de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados para o composto da presente invenção incluem acético, benzenossulfónico (besilato), benzóico, canforsulfónico, cítrico, etenossulfónico, fumárico, glucónico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiónico, láctico, maleico, mállico, mandélico, metanossulfónico, mágico, nítrico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfónico e semelhantes. Os sais de adição de ácido preferidos são os sais de cloreto e sulfato. No aspecto muito preferido, os análogos estruturais e/ou funcionais de cisaprida são administrados na forma de base livre ou como o sal mono- ou dicloridrato.

Como aqui utilizados, os termos "tratamento" e "tratar" incluem a administração profiláctica do composto ou uma composição farmacêutica compreendendo o composto ("profilaxia") bem como a terapia medicinal para reduzir ou eliminar uma doença ou distúrbio aqui mencionado. A administração profiláctica destina-se à prevenção de distúrbios e pode ser utilizada para tratar um indivíduo que está em risco de ter ou de sofrer de um ou mais dos distúrbios aqui mencionados. Assim, como aqui utilizado, o termo "tratamento" ou um seu derivado, contempla a inibição parcial ou completa do estado patológico declarado, quando um ingrediente activo da invenção é administrado profilacticamente ou após o aparecimento do estado patológico para o qual esse ingrediente activo é administrado. "Profilaxia" refere-se à administração de ingrediente(s) activo(s) a um mamífero para proteger o mamífero de qualquer dos distúrbios aqui apresentados e de outros.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade necessária para se alcançar um efeito terapêutico derivado tal como: 1) uma quantidade suficiente para aliviar a doença de refluxo, 2) uma quantidade suficiente para aliviar náusea e vomição, ou 3) uma quantidade suficiente para aliviar um estado provocado por disfunção da motilidade gastrointestinal. As quantidade terapeuticamente eficazes de análogos estruturais e/ou funcionais de cisaprida estão abrangidas pelas quantidades de dosagem e frequência de dosagem descritas acima.

Um "mamífero" pode ser, por exemplo, um ratinho, rato, porco, cavalo, coelho, cabra, vaca, gato, cão ou humano. Num aspecto preferido, o mamífero é um humano.

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

O termo "cisaprida esterificada" significa compostos terapêuticos da presente invenção que são análogos estruturais e/ou funcionais de cisaprida, os quais contêm um grupo hidrolisável, de um modo geral um éster que não diminui a capacidade destes compostos para proporcionar um benefício terapêutico, mas o qual torna estes compostos mais susceptíveis a degradação por hidrolases, em particular esterases do soro e/ou citosólicas e o qual reduz a interacção do sistema de desintoxicação de fármacos do citocromo P-450 com os compostos de cisaprida. O metabolismo mediado por esterase de compostos de cisaprida esterificada reduz o papel do sistema de

desintoxicação de fármacos do citocromo P-450 no metabolismo de cisaprida e reduz ou elimina os efeitos adversos provocados pela cisaprida.

O termo “análogo estrutural” como aqui utilizado, significa que um composto descrito partilha de características estruturais com um composto parental. Por exemplo, um análogo estrutural de cisaprida pode partilhar uma ou mais características estruturais com o composto de cisaprida parental, tal como um anel de arilo substituído ligado a um anel de piperidina através de uma ligação amida, mas diferir estruturalmente de outros modos, tais como a inclusão ou supressão de uma ou mais de outras unidades químicas.

O termo “análogo funcional” como aqui utilizado significa que um composto descrito partilha uma característica funcional com um composto parental. Por exemplo, um análogo funcional de cisaprida pode partilhar de poucas, caso exista, características estruturais com a cisaprida, mas exercer uma função semelhante, por exemplo, agonismo de 5-HT₄.

O termo “efeitos adversos” inclui, mas não se limita a, distúrbios gastrointestinais, tais como diarreia, cãibra abdominal e ruído abdominal; cansaço; dor de cabeça; aumento da pressão sistólica; morte; taquicardia ventricular; fibrilação ventricular; torsades de pointes; prolongamento de QT; aumento do ritmo cardíaco; distúrbios neurológicos e do SNC; e interacção de cisaprida com outros fármacos administrados habitualmente, tais como, mas não se limitando a digoxina, diazepam, etanol, acenocumarol, cimetidina, ranitidina, paracetamol e propranolol.

O termo “doença de refluxo gastroesofágico” como aqui utilizado significa a incidência, e os sintomas, daqueles estados que provocam o recuo do conteúdo do estômago para o esôfago.

Os termos “desencadear um efeito antiemético” e “terapia antiemética” como aqui utilizados significam proporcionar alívio ou prevenir os sintomas de náusea e vomição induzidos espontaneamente ou associados a quimioterapia ou terapia de irradiação do cancro.

O termo “tratar uma condição provocada por disfunção da motilidade gastrointestinal” como aqui utilizado significa tratar os sintomas e estados associados a este distúrbio, os quais incluem, mas não se limitam a doença de refluxo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal.

O termo “procinético” como aqui utilizado significa o melhoramento do peristaltismo e, desse modo, do movimento através do aparelho gastrointestinal.

O termo “dispepsia” como aqui utilizado significa um estado caracterizado por uma insuficiência do poder ou função de digestão que pode surgir como um sintoma de uma disfunção gastrointestinal primária ou como uma complicação devido a outros distúrbios tais como apendicite, distúrbios da vesícula biliar ou malnutrição.

O termo “gastroparesia” como aqui utilizado significa uma paralisia do estômago provocada por uma anormalidade motora no estômago ou como uma complicação de doenças, tais como diabetes,

esclerose sistémica progressiva, anorexia nervosa ou distrofia miotónica.

O termo “obstipação intestinal” como aqui utilizado significa um estado caracterizado por evacuação pouco frequente ou difícil de fezes resultante de estados, tais como falta de tonicidade do músculo intestinal ou espasticidade intestinal.

O termo “íleo pós-operatório” como aqui utilizado significa uma obstrução no intestino devido a uma ruptura na tonicidade do músculo após cirurgia,

O termo “pseudo-obstrução intestinal” como aqui utilizado significa um estado caracterizado por obstipação intestinal, dor com cólicas e vomição, mas sem evidência de obstrução física.

Preparação de Compostos

A síntese química de vários análogos de cisaprida pode ser realizada pelos processos descritos no Pedido Europeu de Patente nº 0076530 A2 publicado em 13 de Abril de 1983, Patentes U.S. nº 4962115 e 5 057 525 e em Van Daele et al., Drug Development Res. 8: 225-232 (1986) e modificados pela incorporação de um grupo éster num ponto conveniente na síntese dos compostos divulgados. De modo ilustrativo, os esquemas de síntese não limitativos para determinados análogos de cisaprida esterificada da presente invenção são proporcionados WO 01/093849.

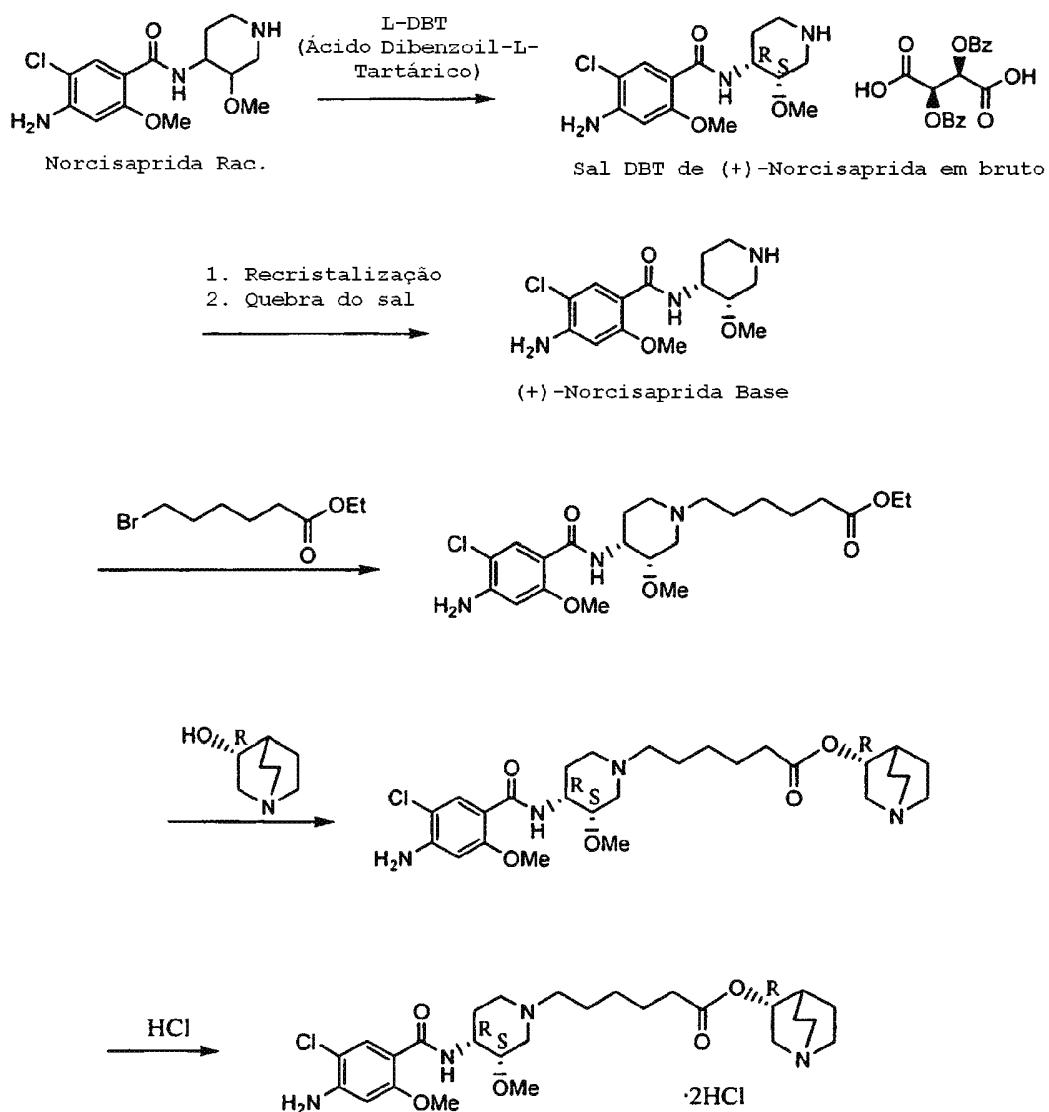
A invenção é ainda ilustrada pelos exemplos seguintes, os quais não são para ser interpretados como limitativos da invenção no âmbito ou espírito dos processos específicos ali

descritos. Os especialistas na técnica reconhecerão que os materiais de partida podem ser alterados e que podem ser utilizados passos adicionais para produzir compostos abrangidos pela invenção, como se demonstra nos exemplos seguintes. Os especialistas na técnica também reconhecerão que pode ser necessário utilizar solventes ou reagentes diferentes para se conseguir algumas das transformações anteriores. Nalguns casos, pode ser necessária a protecção de funcionalidades reactivas para se conseguir as transformações anteriores. Em geral, essas necessidades de grupos de protecção, bem como as condições necessárias para ligar e remover esses grupos, serão evidentes para os especialistas na técnica de síntese orgânica. Quando se utiliza um grupo de protecção, pode ser necessário um passo de desprotecção. Os grupos de protecção e metodologias adequados para protecção de desprotecção como os descritos em *Protecting Groups in Organic Synthesis* por T. Greene são bem conhecidos e reconhecidos na técnica.

A menos que indicado de outro modo, todos os reagentes e solventes são de pureza comercial corrente e são utilizados sem mais purificação. A atmosfera apropriada para realizar a reacção sob, por exemplo, ar, azoto, hidrogénio, árgon e semelhantes, será evidente para o especialista na técnica.

Exemplo 1

Preparação de éster de 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3'R-ilo do ácido 6-[4R-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3S-metoxipiperidin-1-il]-hexanóico, sal de dicloridrato (ATI-7505, Sal de Dicloridrato)



Passo 1: Resolução de Norcisaprida Racémica

Ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico ((-)-DBT, cerca de 1 parte em peso) foi dissolvido em etanol e filtrado para remover partículas residuais. Separadamente, norcisaprida racémica (cerca de 0,8 partes em peso) foi dissolvida numa mistura de etanol e água e em seguida filtrada. O filtrado foi aquecido até cerca de 75°C antes de adicionar a solução de (-)-DBT. Depois de agitar a esta temperatura durante cerca de 30 minutos, a mistura foi lentamente arrefecida durante várias horas até cerca de 5 °C e o sal foi recolhido por filtração a vácuo e lavado com mistura de EtOH/H₂O. O bolo húmido foi recristalizado de EtOH/H₂O aquecendo até cerca de 79 °C e arrefecendo lentamente até cerca de 5 °C como atrás. O produto foi recolhido num filtro sob vácuo e lavado com EtOH/H₂O para dar um bolo húmido.

O bolo húmido foi suspenso em água e o pH foi ajustado até cerca de 12 utilizando NaOH aq. 7% (p/p). A suspensão resultante foi agitada durante cerca de 3 horas à temperatura ambiente antes de filtrar sob vácuo e lavar o material sólido com água e secar sob vácuo. O produto foi então novamente tratado com (-)-DBT para formar o sal pelo mesmo processo geral, descrito acima. O sal isolado foi então neutralizado com NaOH aq. como descrito acima. O produto foi isolado num filtro e seco como atrás para proporcionar (+)-norcisaprida base (cerca de 0,25 partes em peso). O e.e. através de análise por HPLC quiral foi de cerca de 100% (+)-norcisaprida. A rotação óptica foi de cerca de +5° (metanol; 25°C e 589 nm), confirmando o isómero positivo de norcisaprida.

Passo 2: Acoplamento com 6-bromo-hexanoato de etilo

(+)-Norcisaprida (cerca de 1 parte em peso), carbonato de potássio (cerca de 0,48 partes em peso) e iodeto de potássio (cerca de 0,063 partes em peso) foram suspensos em etanol USP anidro. Foi adicionado lentamente 6-bromo-hexanoato de etilo (cerca de 0,76 partes em peso) à suspensão à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a refluxo até a reacção estar concluída. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi filtrada para remover, e. g., sólidos inorgânicos, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida até cerca de metade do volume. O produto foi precipitado adicionando lentamente o material em bruto a água fria (cerca de 13 partes em peso) com agitação rápida. O precipitado foi filtrado sob vácuo e lavado com água e, em seguida, reprecipitado mais duas vezes por dissolução em etanol anidro e adição lenta em água fria como atrás. O bolo húmido resultante foi lavado com n-heptano e ressuspenso em acetato de etilo e n-heptano (1:9; p/p) e agitado durante cerca de 1 hora, antes de filtrar e secar sob vácuo para produzir 0,73 partes em peso do produto acoplado como um sólido branco.

Passo 3: Acoplamento com (R)-3-Quinuclidinol e Formação do Sal de Dicloridrato

O éster (1 parte em peso) e (R)-3-Quinuclidinol (cerca de 1,12 partes em peso) foram suspensos em tolueno antes de se adicionar lentamente etóxido de titânio (IV) (cerca de 0,5 partes em peso) à suspensão mantida sob agitação. A mistura foi aquecida até cerca de 91 °C sob uma corrente de azoto e foi aplicado vácuo parcial ao balão através de um equipamento de

destilação para remover azeotropicamente o etanol. Foi adicionado mais tolueno consoante necessário para manter um volume mínimo de solvente no balão. A reacção foi considerada completa após cerca de 33 horas.

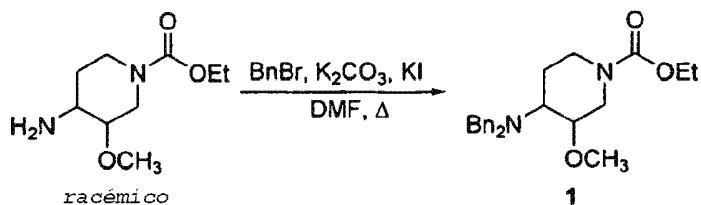
A mistura foi arrefecida até cerca da temperatura ambiente e extraída cinco vezes com água. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi redissolvido em EtOH/iPrOH (cerca de 1:1 v/v) e em seguida filtrado através de um filtro de membrana de 0,45 micrones para remover quaisquer partículas. Foi adicionado lentamente ácido clorídrico concentrado ao filtrado, mantido sob agitação, para precipitar o produto desejado como o sal de dicloridrato. A suspensão resultante foi agitada durante várias horas à temperatura ambiente e recolhida por filtração a vácuo e lavada com EtOH/iPrOH (1:1; v/v) para proporcionar 0,53 partes em peso do sal em bruto.

O sal de cloridrato em bruto foi ressuspenso em etanol e aquecido até refluxo, antes de se arrefecer até à temperatura ambiente ao longo de cerca de 1 hora. O produto foi recolhido por filtração a vácuo e lavado com etanol e, em seguida, seco ao ar. Os sólidos foram ressuspensos em etanol e aquecidos até cerca de 55 °C para dar uma solução transparente, antes de se adicionar isopropanol morno e o produto foi deixado precipitar arrefecendo lentamente até à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante várias horas antes de se filtrar sob vácuo e lavar com, e. g., isopropanol. O produto foi seco sob vácuo, inicialmente à temperatura ambiente durante várias horas e em seguida a cerca de 55 °C até se obter uma massa constante.

Exemplo 2

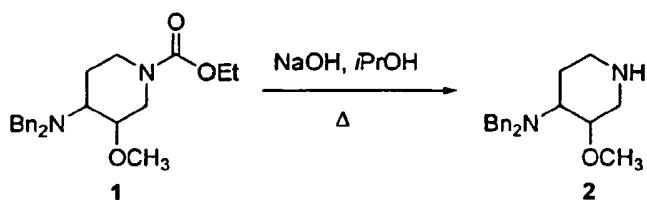
Preparação de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-2-cloro-6-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo

Passo 1: Síntese de 4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etilo (1):



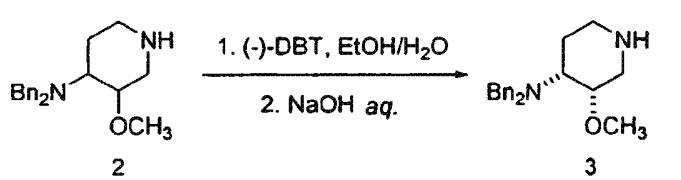
A uma solução de 4-amino-3-metoxipiperidina-1-carboxilato de etilo racémico (1 parte por mole) em DMF foram adicionados brometo de benzilo (cerca de 2,2 partes por mole), carbonato de potássio (cerca de 2,4 partes por mole) e iodeto de potássio (cerca de 0,2 partes por mole), respectivamente. A reacção foi aquecida até cerca de 80 °C. Após cerca de 6 horas, a reacção foi lentamente diluída com água (cerca de 12 partes por volume) e extraída com, por exemplo, acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e, em seguida seca sobre Na_2SO_4 anidro. A filtração e concentração do solvente subsequentes proporcionou o **1** como um óleo amarelo-laranja (1 parte por mole).

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



A uma solução de **1** foi adicionado NaOH (cerca de 10 partes por mole) em isopropanol e a mistura foi agitada e aquecida até refluxo. Após cerca de 3 a cerca de 5 horas, a reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente alcoólico foi removido via evaporação rotativa. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio antes de secar sobre Na_2SO_4 anidro. A filtração e concentração do solvente subsequentes proporcionou um óleo em bruto, o qual foi purificado sobre SiO_2 (CH_2Cl_2 : MeOH: NH_4OH ; (cerca de) 15:1:0,01) para fornecer **2**.

Passo 3. Síntese de (3*S*,4*R*)-*N,N*-dibenzil-3-metoxipiperidin-4-amina (**3**) :



Ácido (-)-bibenzoil-L-tartárico (cerca de 1,2 partes em peso) é dissolvido em etanol antes de se adicionar lentamente a uma solução de **2** (cerca de 1 parte em peso). A solução é

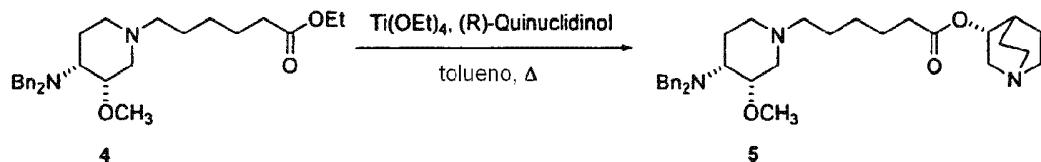
aquecida suavemente e, em seguida, deixada arrefecer até à temperatura ambiente para cristalizar o sal. O sal é filtrado e lavado com EtOH/H₂O, antes de se suspender em água e basificar adicionando NaOH aq. (7%, p/p) até o pH atingir cerca de 12. A suspensão é agitada vigorosamente à t.a. e o sólido é filtrado, lavado com água e seco sob vácuo para fornecer o isómero **cis 3**.

Passo 4. Síntese de 6-((3*S*,4*R*)-4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de etilo (**4**):



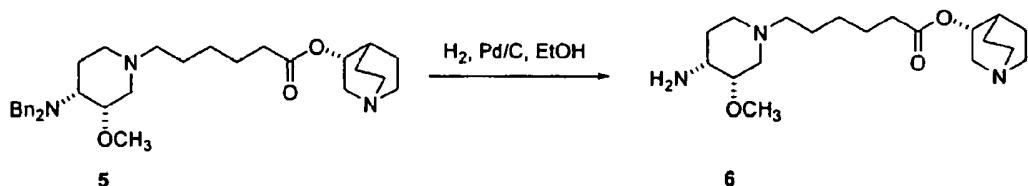
A uma solução de **3** (1 parte por mole) em DMF são adicionados bromo-hexanoato de etilo (cerca de 1,2 partes por mole), carbonato de potássio (cerca de 1,4 partes por mole) e iodeto de potássio (cerca de 0,2 partes por mole) respectivamente. A reacção é então aquecida até 80 °C. Após cerca de 8 h, a reacção é lentamente diluída com água (cerca de 12 partes por volume) e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e, em seguida, seca sobre Na₂SO₄ anidro. A filtração e concentração do solvente subsequentes fornece o material em bruto. A purificação sobre SiO₂ dá o material alquilado **4**.

Passo 5. Síntese de 6-((3S,4R)-4-(dibenzilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (**5**):



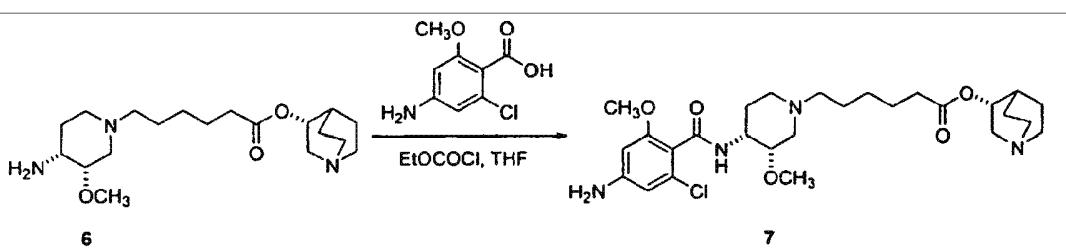
Tetraetóxido de titânio é adicionado a uma mistura de **4** (1 parte por mole) e (*R*)-(*-*)-3-quinuclidinol (1 parte por mole) em tolueno. A mistura reaccional é equipada com um equipamento de Dean-Stark antes de se aquecer até cerca de 90 °C e é então aplicado vácuo parcial (é adicionado mais tolueno consoante necessário para manter o nível de solvente requerido). A mistura é então arrefecida até à t.a. e a reacção é diluída com acetato de etilo e é então adicionada água à mistura resultante. A camada orgânica é separada, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. A purificação sobre SiO_2 dá o **5** enantiomericamente enriquecido.

Passo 6. Síntese de 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (6):



Uma solução de **5** (1 parte por mole) em EtoH é adicionada a um balão reaccional contendo paládio sobre carvão (cerca de 0,2 partes por mole). A mistura é então evacuada de ar antes de se submeter a condições de hidrogenólise, utilizando H₂ atmosférico. Uma vez concluída a reacção, o paládio é filtrado sobre um tampão de celite seguido de lavagens com EtoH. O filtrado é concentrado via evaporação rotativa para fornecer **6**.

Passo 7. Síntese de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-2-cloro-6-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (7):

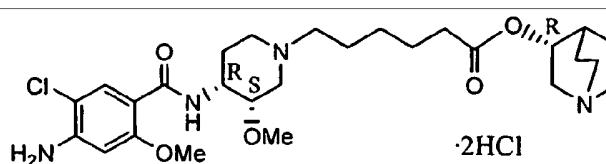


A uma solução de, por exemplo, cloroformato de etilo (1 parte por mole) em THF a cerca de 0 °C é adicionado o ácido benzóico (1 parte por mole) em porções. A mistura é aquecida até à t.a. durante cerca de 1 h antes de se arrefecer até cerca de

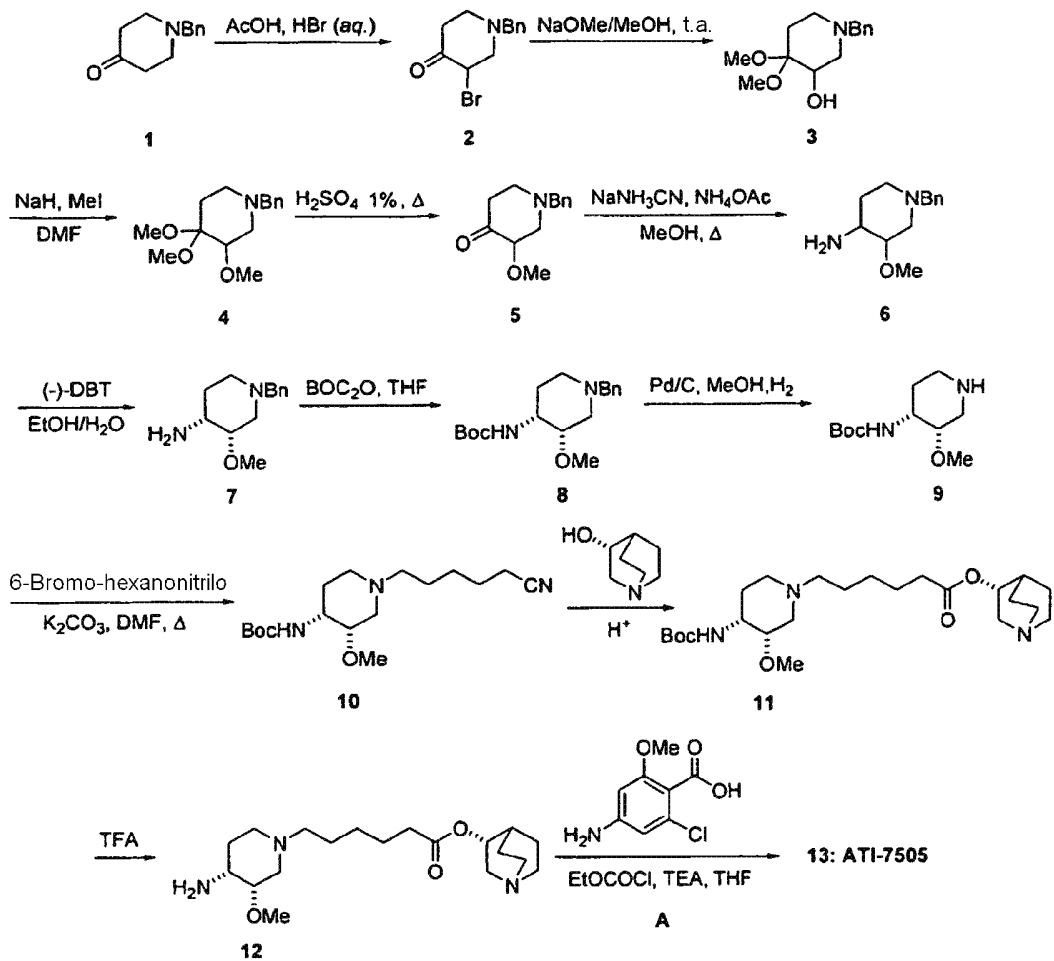
0 °C e adicionar, gota a gota, uma solução de **6** (1 parte por mole). A reacção é então aquecida até à t.a. Uma vez concluída a reacção, a reacção é desactivada por adição de uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída sobre EA. A camada orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada para fornecer o produto desejado **7**.

Exemplo 3

Síntese alternativa de ATI-7505:

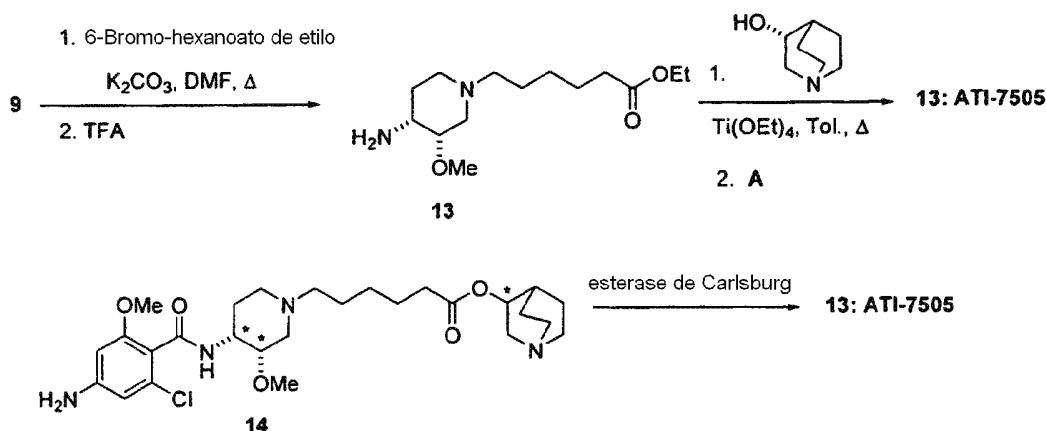


Em condições ácidas, 1-benzilpiperidin-4-ona (**1**) e ácido bromídrico são feitos reagir na presença de ácido acético para gerar *N*-benzil-3-bromopiperidin-4-ona (**2**). O tratamento de **2** com uma solução de metóxido de sódio e metanol proporciona 1-benzil-4,4-dimetoxipiperidin-3-ol (**3**). [A presença do grupo beta-amino nega a possibilidade de uma reacção de tipo Favorskii.] A metilação do grupo hidroxilo é feita, utilizando uma base de hidreto seguido de tratamento com iodometano na presença de DMF como o solvente para fornecer o composto **4**.



A hidrólise subsequente do acetal utilizando ácido sulfúrico a 1%, na presença de aquecimento produz uma piperidina **5**, a qual pode então sofrer uma aminação redutiva utilizando, por exemplo, cianoboro-hidreto de sódio e acetato de amónio em metanol para produzir 1-benzil-3-metoxipiperidin-4-amina (**6**). Nesta fase, **6** pode ser submetido a uma técnica de resolução quiral. Isto pode ser realizado utilizando, por exemplo, (-)-DBT ou outra variante de ácido tartárico na presença do solvente adequado para proporcionar exclusivamente o composto 7 assimetricamente puro. O grupo de protecção Boc da amina primária em 7 pode ser introduzido utilizando anidrido Boc na presença de solvente THF para obter **8**. Uma reacção de

desbenzilação por hidrogenólise utilizando Pd/C em metanol na presença de hidrogénio gasoso atmosférico definiu a fase para o passo de alquilação. O tratamento de 6-bromo-hexanonitrilo na presença de base suave e DMF produz o composto **10**. Uma conversão de nitrilo em éster utilizando (R)-quinuclidinol na presença de ácido diluído produz **11**. A remoção subsequente do grupo Boc utilizando TFA fornece a amina livre, a qual pode ser submetida a uma reacção de acoplamento com o ácido benzóico requerido na presença de um reagente de acoplamento, tal como cloroformato de etilo para proporcionar ATI-7505 como um material enantiomericamente puro.



Alternativamente, o composto **9** pode ser alquilado utilizando 6-bromo-hexanoato de etilo na presença de base suave. A remoção subsequente do grupo Boc produz o composto **13**. A transesterificação mediada por titânio de **13** utilizando (R)-quinuclidinol e tetraetóxido de titânio em solvente tolueno produz ATI-7505. A esterase de Carlsburg hidrolisa os ésteres que são da configuração S, deixando assim intacto os ésteres que são da configuração R. Portanto, o tratamento de misturas diastereoméricas de **14** com a esterase de Carlsburg também pode produzir ATI-7505.

Exemplo 4

A (+) e (-)-norcisaprida podem ser obtidas a partir da sua mistura racémica por resolução de enantiómeros utilizando meios convencionais, tal como ácidos de resolução óptica, de acordo com o processo descrito na Patente US 6147093, ou em "Enantiomers, Racemates and Resolutions", por J. Jacques, A. Collet, e S.H. Wilen (Wiley-Interscience, Nova Iorque, NI), ou em S.H. Wilen et al., Tetrahedron (1977) 33:2725.

Os 4 isómeros foram obtidos em quantidades de poucos mg utilizando cromatografia em coluna preparativa, seguida de evaporação do solvente. Este processo é útil para preparar pequenas quantidades para efeitos analíticos e de caracterização. Este é um processo de separação corrente utilizado em rotina em laboratórios analíticos para isolar e caracterizar metabolitos.

As possíveis vias sintéticas para os Composto IV, Composto VI e (+)-Composto II são descritas abaixo utilizando (+)-norcisaprida como um material de partida. As vias para os Composto III, Composto V e (-)-Composto II são idênticas com a exceção que utilizam (-)-norcisaprida como um material de partida.

Exemplo 5

Produção de (+)-Composto II, éster etílico

Uma mistura equimolar de (+)-norcisaprida e 6-bromo-hexanoato de etilo (1 equivalente cada), uma quantidade

catalítica de KI e K_2CO_3 (2 equivalentes) em DMF é aquecida a cerca de 60 °C durante várias horas ou até a análise por TLC indicar que a reacção terminou. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, é adicionada água e a mistura é extraída com AcOEt. Os extractos orgânicos combinados são sucessivamente lavados com água, solução de $LiCl_{(aq)}$ a 10% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida secos sobre Na_2SO_4 . A concentração dá (+)-composto II, éster etílico.

Produção de (+)-Composto II

Uma mistura de (+)-composto II, éster etílico em bruto, do passo anterior (1 eq.), KOH (2 M, 5 eq.) em MeOH e THF (suficiente para dissolver) é agitada à temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 2 horas. O MeOH e THF são removidos sob vácuo e o resíduo é diluído com água. Lavar com um solvente orgânico, tal como AcOEt. A camada aquosa é acidificada até pH ~5 utilizando HCl. O precipitado é filtrado e seco para dar (+)-Composto II.

Produção de Composto IV e Composto VI

Uma mistura de (+)-Composto II (1 eq.), sal de HCl de (R)-(-)-3-quinuclidinol (1 eq.), EDAC (1 eq.) e DMAP (1 eq.) em DMF é aquecida a cerca de 50 °C, de um dia para o outro. Depois de arrefecer e diluir com água, a mistura é purificada por cromatografia ou por cristalização para proporcionar o Composto IV. O Composto VI é obtido de modo análogo, utilizando (S)-(+)-quinuclidinol.

Os compostos seguintes são preparados essencialmente de acordo com os processos e processos descritos acima. Os nomes dos compostos foram gerados utilizando o ChemDraw Ultra versão 8.03, o qual está disponível em Cambridgesoft Corporation ou o software ACD Namepro, versão 6.0.

6-{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de (3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo;

6-{(3*R*,4*S*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de (3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo;

6-{(3*R*,4*S*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de (3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo;

6-{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo;

Ácido 4-[{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil]amino]benzóico;

4-[{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil]amino]benzoato de metilo;

4-[{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil]amino]benzoato de metilo;

4-[{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil]amino]benzoato de metilo;

4-[{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil]amino]benzoato de etilo;

4-[{(3*S*,4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil]amino]benzoato de isopropilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-metoxietilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-pirrolidin-1-iletilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1-metilpiperidin-4-ilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-piridin-2-iletilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-(dimetilamino)etilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-morfolin-4-iletilo;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1,4-dimetilpiperidin-4-ilo;

ácido 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzóico;

4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etilo;

ácido 1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico;

1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxilato de metilo;

1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxilato de metilo;

1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxilato de etilo;

1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxilato de 2-metoxietilo;

ácido 4-{[(2-{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}ethyl)(methyl)amino]methyl}benzóico;

4-{[(2-{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}ethyl)(methyl)amino]methyl}benzoato de metilo;

4-{[(2-{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}ethyl)amino]methyl}benzoato de metilo;

4-{[(2-{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}ethyl)amino]methyl}benzoato de isopropilo;

Dicloridrato de 4-{[(2-{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}ethyl)amino]methyl}benzoato de etilo;

4-[[(2-{(3S,4R)-4-[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etyl)amino]carbonil}benzoato de (3R)-1-azaciclo[2.2.2]oct-3-ilo;
6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo; ou ácido 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanóico

Formulação, Administração e Utilizações

As doses e vias de administração dos compostos divulgados são semelhantes às já utilizadas na técnica e conhecidas pelo especialista (ver, por exemplo, *Physicians' Desk Reference*, 54^a Ed., Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000).

A grandeza de uma dose profiláctica ou terapêutica do análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida no tratamento agudo ou crónico de doenças e/ou distúrbios aqui descritos variarão com a gravidade do estado a ser tratado e a via de administração. A dose e, eventualmente, a frequência de dose, também variará de acordo com a idade, peso corporal e resposta do doente particular. Em geral, a gama de dose diária total para os análogos estruturais e/ou funcionais de cisaprida, para as estados aqui descritos, é desde cerca de 1 mg a cerca de 200 mg, numa única dose ou em doses divididas. De um modo preferido, uma gama de dose diária situar-se-ia entre cerca de 5 mg a cerca de 100 mg, em doses únicas ou divididas, enquanto, de um modo muito preferido, uma gama de dose diária situar-se-ia entre cerca de 5 mg a cerca de 75 mg, em doses únicas ou divididas. É preferido que as doses sejam administradas desde 1 a 4 vezes por dia. No tratamento do doente, a terapia deveria ser iniciada a uma dose

mais baixa, eventualmente, cerca de 5 mg a cerca de 10 mg, e aumentada até cerca de 50 mg ou mais dependendo da resposta global do doente. Recomenda-se ainda que crianças, e doentes com mais de 65 anos e aqueles com função renal ou hepática insuficiente, recebam inicialmente doses baixas, e que a dose seja ajustada com base na(s) resposta(s) individual(ais) e níveis no sangue. Nalguns casos pode ser necessário utilizar dosagens fora destas gamas como será evidente para os especialistas. Além do mais, refira-se que o clínico ou médico assistente saberá como e quando interromper, ajustar ou terminar a terapia em conjugação com a resposta do doente particular.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados de acordo com processos conhecidos para preparar composições farmaceuticamente úteis. As formulações são descritas em detalhe num número de fontes as quais são bem conhecidas e facilmente acessíveis aos especialistas na técnica. Por exemplo, Remington's Pharmaceutical Science por E.W. Martin descreve formulações que podem ser utilizadas em relação à presente invenção. Em geral, as composições da presente invenção são formuladas de modo a que uma quantidade eficaz do(s) composto(s) bioactivo(s) sejam combinados com um veículo adequado para facilitar a administração eficaz da composição.

As composições da presente invenção incluem composições tais como suspensões, soluções e elixires; aerosóis; ou veículos, tais como amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, desintegrantes e semelhantes, no caso de preparações sólidas orais (tais como pós, cápsulas e comprimidos) sendo as preparações orais sólidas preferidas em relação às preparações orais líquidas. Uma preparação oral sólida preferida é as

cápsulas. A preparação oral sólida muito preferida é os comprimidos. As quantidades preferidas de ingrediente activo (*i. e.*, um análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida) numa forma de dosagem sólida são cerca de 5 mg, 10 mg e 25 mg.

Além disso, os veículos aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, hóstias, supositórios e granulados dispersáveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias as quais podem actuar como diluentes, aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, conservantes, desintegrantes de comprimidos ou materiais de encapsulação.

As composições farmacêuticas divulgadas podem ser subdivididas em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, tais como comprimidos embalados, cápsulas, e pós em recipientes de papel ou plástico ou em frasquinhos ou ampolas. De igual modo, a dosagem unitária pode ser uma preparação à base de líquido ou formulada para ser incorporada em géneros alimentícios sólidos, pastilha elástica ou pastilha.

Além das formas de dosagem correntes descritas acima, os compostos da presente invenção também podem ser administrados através de meios de libertação controlada e/ou dispositivos de administração tais como os descritos nas Patentes U.S. nº: 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; e 4008719.

Pode ser utilizada qualquer via de administração adequada para proporcionar ao doente uma dosagem eficaz de um análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida. Por exemplo, podem ser

utilizadas as vias de administração oral, rectal, parentérica (subcutânea, intramuscular, intravenosa), transdérmica e formas de administração semelhantes. As formas de dosagem incluem comprimidos, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, adesivos e semelhantes.

A requerente descreve um processo de tratamento de doença de refluxo gastroesofágico num mamífero, ao mesmo tempo que reduz substancialmente os efeitos adversos concomitantes associados à administração de cisaprida, o qual compreende a administração, a um humano necessitado desse tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável A requerente descreve o tratamento de doença de refluxo gastroesofágico em humanos.

Outro aspecto da invenção proporciona uma composição para o tratamento de um humano que sofra de doença de refluxo gastroesofágico, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Nós descrevemos um processo de desencadear um efeito antiemético num mamífero, ao mesmo tempo que se reduz substancialmente os efeitos adversos associados à administração de cisaprida, o qual compreende a administração, a um mamífero necessitado dessa terapia antiemética, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de análogos estruturais e/ou funcionais de cisaprida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. De um modo preferido, o mamífero é um humano.

Num aspecto adicional, a presente invenção inclui uma composição antiemética para o tratamento de um mamífero necessitado de terapia antiemética, a qual compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Nós descrevemos um processo de tratamento de um estado provocada por disfunção da motilidade gastrointestinal num mamífero o qual compreende a administração, a um mamífero necessitado de tratamento para disfunção da motilidade gastrointestinal, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Os estados provocados por disfunção da motilidade gastrointestinal incluem, mas não se limitam a dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, íleo pós-operatório e pseudo-obstrução intestinal. De um modo preferido, o mamífero é um humano.

A observação de que a cisaprida entra no sistema nervoso central e se liga aos receptores $5HT_4$ indica que a cisaprida pode ter efeitos mediados centralmente. A cisaprida é um ligando potente nos receptores $5HT_4$ e estes receptores estão localizados em várias áreas do sistema nervoso central. A modulação dos sistemas serotonérgicos tem uma variedade de efeitos comportamentais. Por conseguinte, os compostos da presente invenção podem ser utilizados no tratamento de: 1) distúrbios cognitivos, incluindo mas não se limitando a doença de Alzheimer; 2) distúrbios comportamentais, incluindo mas não se limitando a esquizofrenia, loucura, distúrbio obsessivo-compulsivo e distúrbios da utilização de substâncias psicoactivas; 3) distúrbios do humor, incluindo mas não se

limitando a depressão e ansiedade; e 4) distúrbios do controlo de funções autónomas, incluindo mas não se limitando a hipertensão essencial e distúrbios do sono.

Por conseguinte, a requerente descreve métodos de tratamento de distúrbios cognitivos, comportamentais, do humor ou de controlo de funções autónomas num mamífero compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um análogo estrutural e/ou funcional de cisaprida, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. De um modo preferido, o mamífero é um humano.

ATI-7505 Liga-se com Alta Afinidade aos Receptores 5-HT₄

O receptor 5-HT₄ é conhecido como sendo o subtípo principal de receptor envolvido na actividade procinética da cisaprida no intestino. O ATI-7505 tem uma alta afinidade de ligação ao receptor 5-HT₄, com uma IC₅₀ nos poucos nanomolares. Como se mostra no Quadro 1, a afinidade de ATI-7505 para o receptor 5-HT₄ foi 18 vezes maior do que a da cisaprida e, pelo menos, 360 vezes maior do que a do metabolito principal de ATI-7505, ATI-7500.

Quadro 1.

Ligação ao Receptor 5-HT₄

Receptor 5-HT₄ do Corpo Estriado de Cobaio			
Composto	IC₅₀ (nM)	K_i (nM)	n_H
ATI-7505	8,3	1,4	0,7
ATI-7500	>3.000	>500	---
Cisaprida	150	24,9	0,8

n_H, coeficiente de Hill.
Antagonista de referência prototípica do receptor 5-HT₄
[³H]GR113808 (0,70 nM)

ATI-7505 é um Agonista Parcial Muito Potente no Receptor 5-HT₄ Humano

ARYx realizou ensaios *in vitro* com base em estimulação de adenilil-ciclase em células manipuladas para expressar de modo estável o receptor 5-HT₄ humano. O ATI-7505 demonstrou ser um agonista muito potente do receptor 5-HT₄, enquanto o seu metabolito principal, ATI-7500 foi relativamente fraco (Figura 1 e Quadro 2). As EC₅₀ estimadas de ATI-7505 (4 nM) foram de aproximadamente 10 vezes menor do que a da cisaprida (49 nM) e aproximadamente 100 vezes menor do que a do ATI-7500 (395 nM). Com base neste valor E_{max} estimado, o ATI-7505 tinha 85% da eficácia de 5-HT (serotonina) (Quadro 2), demonstrando que o ATI-7505 é um agonista parcial dos receptores HT₄.

Quadro 2.

Potência e Eficácia (Actividade Intrínseca) no Receptor 5-HT₄ humano			
Composto	Potência		Eficácia
	EC₅₀	pEC₅₀	
5-HT (serotonina)	46	7	NA
ATI-7505	4	8,45	85
ATI-7500	395	6,40	81
Cisaprida	49	7	77

EC₅₀, concentração que origina 50% do aumento máximo na actividade da adenilil-ciclase
pEC₅₀, logaritmo negativo da EC₅₀

ATI-7505 Acelera o Esvaziamento Gástrico em Cães Alimentados

Para caracterizar os efeitos de ATI-7505 no esvaziamento gástrico foram realizadas experiências num modelo pós-prandial envolvendo cães conscientes munidos com conjuntos de transdutores extensímetros colocados no estômago e intestino delgado. O objectivo das experiências era medir o tempo necessário para que as contracções motoras de migração (MMC) regressassem ao valor de base após ingestão de uma refeição sólida. Um encurtamento do tempo de regresso do MMC induzido pelo fármaco indicava uma finalização mais cedo do período digestivo devido a esvaziamento gástrico acelerado. Imediatamente após conclusão de uma MMC no intestino delgado médio, várias doses de fármacos de ensaio (veículo, ATI-7505 ou cisaprida) foram introduzidos por infusão intravenosa (IV) ao longo de 20 minutos. No final da infusão do fármaco foi dada uma refeição aos cães. As contracções do intestino foram registadas durante um tempo mínimo de 60 minutos antes de começar a infusão

do fármaco para estabelecer o estado de jejum e para identificar o aparecimento de MMC no duodeno e, pelo menos, 30 minutos após o regresso de MMC no duodeno. As comparações quantitativas dos tratamentos foram com base no tempo de regresso de MMC como um índice de esvaziamento gástrico após ingestão de uma refeição sólida. Como resumido na Figura 2, o ATI-7505 encurtou significativamente o tempo de regresso de MMC, indicando uma aceleração de esvaziamento gástrico em cães alimentados normalmente. A cisaprida apresentou um padrão de acção semelhante.

O ATI-7505 Aumenta a Actividade Motora Gástrica e no Intestino Delgado com Efeito Insignificante na Actividade do Cólón

Foram realizadas experiências em cães conscientes, em jejum para avaliar a actividade motora gástrica, no intestino delgado e no cólon do ATI-7505 em comparação com a cisaprida. Um objectivo específico era determinar os tamanhos de dose de ATI-7505 (IV e PO) que simula-se muito de perto o padrão e amplitude da actividade contráctil provocada pela cisaprida a doses terapêuticas típicas em cães (0,5 mg/kg IV; 1 mg/kg PO).

Quando administrados IV e PO, o ATI-7505 e a cisaprida provocaram efeitos procinéticos no intestino do cão. O aparecimento da acção ocorreu tipicamente 1 a 2 minutos e 25 a 30 minutos após administração IV e PO, respectivamente. O efeito de ATI-7505 na actividade motora gástrica e no intestino delgado imitou a cisaprida. Como a cisaprida, o ATI-7505 pareceu provocar uma estimulação dependente com a dose da contractilidade antral e do intestino delgado com um efeito

relativamente pequeno na actividade motora no cólon. Os efeitos procinéticos provocados pelo ATI-7505 no aparelho GI superior ocorreu juntamente com um aumento pequeno mas significativo ($p < 0,05$) na frequência de contracções de migração gigantes (GMC).

O ATI-7505 não estava associado ao desenvolvimento de contracções de migração gigantes retrógradas (RGC). Como a cisaprida, o ATI-7505 tinha um efeito mínimo nas características do complexo motor de migração (MMC) no antro, bem como no intestino delgado proximal, médio e distal. No que se refere à frequência de MMC e à duração da fase III foi observada apenas uma diferença significativa: O ATI-7505 PO aumentava a frequência de MMC no intestino delgado proximal relativamente aos controlos. Os cães toleravam bem as doses IV e PO de ATI-7505 e não apresentaram efeitos secundários, tais como diarreia, anorexia ou perda de peso.

No global, os resultados mostraram que numa base de mg/kg, o ATI-7505 era aproximadamente duas vezes mais potente que a cisaprida. Além disso, as acções do ATI-7505, como aquelas da cisaprida, foram coerentes com um mecanismo envolvendo a facilitação de libertação de acetilcolina dos neurónios entéricos em vez de uma acção directa no músculo liso. Em conclusão, o ATI-7505 aumenta a actividade motora gástrica e no intestino delgado, de um modo semelhante, à cisaprida com um efeito mínimo ou nulo na actividade do cólon.

O Metabolismo de ATI-7505 é Independente de CYP450

Com base nos dados de microssomas humanos misturados, o ATI-7505 sofre biotransformação num único metabolito, o

ATI-7500, o qual parece não sofrer mais metabolismo. A conversão de ATI-7505 em ATI-7500 não foi dependente da presença de NADPH. Assim, a via de biotransformação principal para o ATI-7505 ocorre independentemente de enzimas CYP450.

O ATI-7505 Não Inibe as Enzimas CYP450

A fim de testar o potencial do ATI-7505 e/ou do seu metabolito principal, ATI-7500, para actuarem como inibidores de CYP450, estas duas moléculas foram pesquisadas utilizando Gentest Supersomes™. De modo coerente com relatórios publicados, a cisaprida tinha uma actividade inibidora significativa contra as isoformas de enzima CYP450, CYP3A4, 2D6 e numa menor extensão para a 2C9. Nem o ATI-7505 nem o seu metabolito primário, ATI-7500 apresentaram actividade inibidora significativa contra estas três isoformas de CYP450, nem contra um painel de outras isoformas que se sabe que desempenham um papel no metabolismo de fármacos.

O ATI-7505 Tem Afinidade Insignificante para o Canal Cardíaco, I_{Kr}

A corrente de potássio (K^+) rectificadora retardada de activação rápida em humanos (I_{Kr} humanos) é um canal de K^+ que é codificado por um gene relacionado com o éter-a-go-go humano (hERG). Sabe-se que a cisaprida produz prolongamentos do intervalo QT via um bloqueio de I_{Kr} , e era portanto interessante determinar se o ATI-7505 e o ATI-7500 tinham efeitos inibidores importantes no I_{Kr} humano. O sistema de ensaio foi células HEK-293 de mamífero que expressavam os canais hERG K^+ , nos quais

a corrente de potássio foi medida pela técnica de grampo adesivo de célula inteira. A ordenação dos valores de IC₅₀ foi: cisaprida (9,5 nM) > ATI-7505 (24,521 nM) > ATI-7500 (204,080 nM) (Quadro 3). Na globalidade, as observações indicam que o ATI-7505 tem um potencial pró-arrítmico significativamente inferior à cisaprida e sugerem que o ATI-7505 e o ATI-7500 têm afinidade insignificante para os canais I_{Kr} humanos.

Quadro 3.

Actividade de Inibição de I_{Kr}		
Actividade de I_{Kr} em células HEK		
Composto	% do I_{Kr} de controlo (10.000 nM)	IC₅₀
ATI-7505	78,0	24521
ATI-7500	88,9	204080
Cisaprida	0	9,5

Os dados estão normalizados em relação à % de I_{Kr} da cauda de controlo (corrente desencadeada sem fármaco ou veículo presente)

**ATI-7505 Não Induz Alterações Electrofisiológicas
Importantes em Corações de Cobaío**

Os efeitos electrofisiológicos cardíacos de ATI-7505 foram examinados em corações de cobaío isolados, perfundidos. O estudo examinou os ATI-7505, ATI-7500 e cisaprida, os quais foram todos testados a concentrações de até 10000 nM. O nível de efeito não observado (NOEL) foi definido como a concentração mais elevada de composto de ensaio que não mostrava uma resposta que fosse significativamente diferente do valor de base ($p < 0,05$). Foram avaliados os 6 parâmetros cardíacos seguintes: (1) intervalo QT; (2) MAPD₉₀; (3) intervalo SA; (4) intervalo QRS; (5) intervalo

AH; e (6) HV. Enquanto o ATI-7505 foi um modulador muito fraco dos parâmetros electrofisiológicos cardíacos, o seu metabolito, ATI-7500, carecia completamente de actividade electrofisiológica (Quadro 4). O NOEL para o ATI-7500 era de > 10.000 nM para o conjunto completo dos 6 parâmetros cardiovasculares. Uma vez que a cisaprida tinha um NOEL de 10 nM para o conjunto combinado dos 6 parâmetros cardíacos testados, enquanto o ATI-7505 tinha um NOEL combinado de 1.000 nM, o ATI-7505 parece carecer da potência da cisaprida na modulação dos parâmetros electrofisiológicos cardíacos. Na globalidade, as observações demonstram que o ATI-7505 é significativamente mais seguro do que a cisaprida no que se refere ao potencial para induzir flutuações electrofisiológicas cardíacas importantes.

Quadro 4.

Parâmetros Electrofisiológicos Cardíacos em Isolado Perfundido

Parâmetro Electrofisiológico	Nível de efeito não observado (NOEL)		
	Cisaprida	ATI-7505	ATI-7500
Intervalo QT	10	1000	> 10000
MAPD ₉₀	10	1000	> 10000
Intervalo SA	100	> 10000	> 10000
Intervalo QRS	1.000	> 10000	> 10000
Intervalo AH	1.000	> 10000	> 10000
Intervalo HV	1.000	1000	> 10000
Parâmetros não Combinados	10	1000	> 10000

Todas as moléculas foram testadas no valor de base, 10, 100, 1000 e 1.000 nM.

Nos restantes casos à excepção dos valores indicados como > 10000 nM foi observada uma diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao valor de base quando a molécula foi testada a uma concentração 10 vezes superior

Metabolismo em preparações microssomais humanas

O metabolismo destes compostos foi estudado em microssomas humanos misturados na presença e ausência do cofator NADPH do Citocromo P-450 e seguiu-se ao longo do tempo o desaparecimento da molécula parental e o aparecimento do correspondente metabolito ácido, *i. e.*, o correspondente isómero do composto-II.

Como se mostra no Quadro 5, os Compostos III e IV foram rapidamente hidrolisados pela esterase aos respectivos metabolitos (+) e (-)-Composto II. O metabolismo não foi dependente de CYP450 uma vez que a velocidade de hidrólise era independente da presença de NADPH, a qual é um cofator necessário para que o CYP450 funcione. Ao contrário, os (\pm)-S Compostos V e VI pareceram ser bastante estáveis ao longo do tempo nas mesmas condições. Nesta experiência, as quantidades de substrato (compostos III, IV, V e VI) que permaneceram na reacção após 5, 60 e 90 minutos foram avaliadas por um processo de HPLC-MS tandem. Esta quantidade remanescente foi correlacionada com o aparecimento do composto metabolito II. A soma do substrato remanescente e composto II foi constante ao longo do tempo e igual à quantidade de material de partida no tempo zero, indicando desse modo que a hidrólise era a única reacção metabólica que ocorria.

Quadro 5: os compostos de ensaio foram incubados em preparação de microssomas humanos misturados na presença de cofactor NADPH. A quantidade remanescente de composto de ensaio e o aparecimento do composto metabolito II foram seguidos ao longo de 90 minutos.

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

Metabolismo em sangue humano fresco.

Os compostos de ensaio foram dissolvidos em DMSO para preparar uma solução-mãe 12,5 mM e diluída com água até uma concentração final de 2,5 mM (DMSO/H₂O = 20/80). O sangue fresco foi recolhido em tubos contendo heparina de 3 doadores humanos e o sangue foi conservado em gelo até à incubação. Aliquotas separadas de sangue de cada doador foram pipetadas para tubos de centrífuga de 1,5 mL e os tubos foram pré-incubados num banho-maria sob agitação a 37 °C durante 5 minutos. A reacção foi iniciada pela adição de 10 µL de solução-mãe do composto de ensaio apropriado para cada tubo (concentração final = 100 µM). As incubações foram desactivadas após 0, 5, 15, 30 e 60 minutos, pela adição de acetonitrilo (750 mL), centrifugadas a 12000 rpm durante 2 minutos e o sobrenadante analisado num sistema de HPLC Agilent 1100. As separações foram realizadas numa coluna Keystone Intersil ODS2, 250×4,6 mm, 5 µm. A fase móvel aquosa consistiu de tampão de acetato de amónio 20 mM (pH 5,7) e a fase

orgânica de acetonitrilo. Foi utilizado um gradiente: a condição inicial consistiu de 20% de acetonitrilo durante 1 minuto. A concentração de acetonitrilo foi aumentada linearmente até 90% ao longo dos 8 minutos seguintes e mantida ali durante 1 minuto. O sistema foi então reciclado até às condições iniciais ao longo de 1 minuto e mantido ali durante 4 minutos antes da injecção seguinte. A área do pico para o pico parental foi determinada monitorizando a absorvância a 240, 254 e 290 nM. Os resultados foram expressos como a quantidade de composto inicial que permanecia e os dados submetidos a análise cinética utilizando WinNonLin. As semividas dos compostos individuais são indicadas abaixo no Quadro 6.

Quadro 6

Configuração Diastereomérica			
Composto	Norcis "semi"	Quinuclidol "semi"	Semivida (min)
III	-	R	
Indivíduo 1			12,03
Indivíduo 2			10,37
Indivíduo 3			9,23
Média ± DP			10,5 ± 1,41
IV	+	R	
Indivíduo 1			8,47
Indivíduo 2			8,61
Indivíduo 3			8,58
Média ± DP			8,59±0,077
V	-	S	
Indivíduo 1			> 60 min
Indivíduo 2			> 60 min

(continuação)

	Configuração Diastereomérica		
Composto	Norcis "semi"	Quinuclindol "semi"	Semivida (min)
Indivíduo 3			> 60 min
VI	+	S	
Indivíduo 1			> 60 min
Indivíduo 2			> 60 min
Indivíduo 3			> 60 min

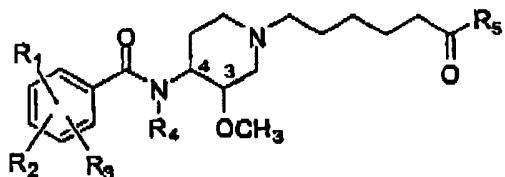
Entender-se-á que os exemplos e aspectos aqui descritos são apenas para fins ilustrativos e que serão sugeridas pelos especialistas na técnica várias modificações ou alterações à luz daqueles, as quais estão dentro do âmbito das reivindicações apensas.

A invenção e o modo e o processo de a preparar e utilizar, estão agora descritos em termos tão completos, claros, concisos e exactos que permitem que qualquer especialista na técnica à qual aquela pertence, prepare e utilize a mesma. Entender-se-á que o anterior descreve aspectos preferidos da invenção e que podem ser ali feitas modificações sem que se saia do espírito ou âmbito da invenção como definido nas reivindicações. Para indicar, particularmente, e reivindicar claramente a matéria objecto vista como invenção, as seguintes reivindicações concluem esta descrição.

Lisboa, 23 de Junho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra;

R₁ é halogéneo;

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

R₃ é OH ou alcoxilo C₁-C₄;

R₄ é H ou metilo; e

R₅ é -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, -O-arilo, -N(R₉)-(alquil C₀-C₆)-C(O)-arilo ou -N(R₉)-alquil C₀-C₆-arilo, -O-heteroarilo, -N(R₉)-C₁-C₆ (O)-heteroarilo, ou -N(R₉)-alquil C₀-C₆-heteroarilo, em que cada dos grupos cíclicos está não substituído ou substituído em uma ou mais posições substituíveis com alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo-C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquil C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁ ou -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, metilsulfona, sulfonamida-C₀-C₆ ou NO₂; em que

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

R_{11} é alquilo C_1-C_6 , OH ou

R_{11} é alcoxilo C_1-C_6 , opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_6)$, $-N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)$, $-(C_0-C_6)alquil-C(O)N(R_9)-heterocicloalquilo$, $-O-heterocicloalquilo$, $-C_1-C_6(O)N(R_9)-heteroarilo$ ou heteroarilo, em que os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 , o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 ; ou

R_{11} é $-O-heterocicloalquilo$, em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 .

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

R_1 é halogéneo;

R_2 é amino, $NH(alquilo C_1-C_4)$ ou $N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)$;

R_3 é OH ou alcoxilo C_1-C_4 ;

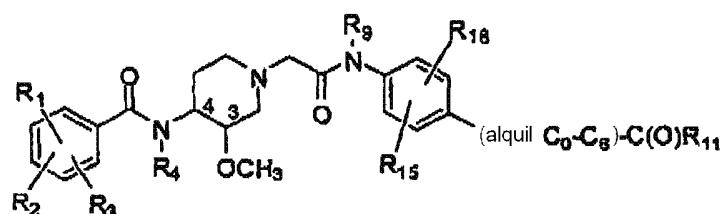
R_4 é H ou metilo; e

R_5 é -O-heterocicloalquilo, em que o grupo heterocicloalquilo é seleccionado de aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza está opcionalmente substituído com metilo ou etilo e o grupo heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com metilo ou etilo; piperidinilo, piperazinilo ou pirrolidinilo, em que os grupos piperidinilo, piperazinilo e pirrolidinilo estão opcionalmente substituídos em uma ou duas posições com grupos que são independentemente alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , halogéneo, haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo C_1-C_4)$, $-(alquil C_1-C_6)-C(O)R_{11}$ ou NO_2 .

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que R_5 é -O-heterocicloalquilo, em que o heterocicloalquilo, o qual é 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ilo ou 8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo,

em que o azoto no grupo 8-aza-biciclo[3.2.2]oct-3-ilo está opcionalmente substituído com metilo ou etilo.

4. Composto da fórmula:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra;

R₁ é halogéneo;

R₂ é amino, NH(alquilo C₁-C₄) ou N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

R₃ é OH ou alcoxilo C₁-C₄;

R₄ é H ou metilo;

R₉ em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C₁-C₄;

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

R₁₁ é alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo ou heteroarilo, em que os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₂-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃, o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃; ou

R₁₁ é -O-heterocicloalquilo em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆,

alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 ; R_{15} é H, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halogéneo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$, metilsulfona, sulfonamida- C_0-C_6 ou NO_2 ; e R_{16} é H ou $-O-(alquil\ C_0-C_6)-C(O)R_{11}$.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que

R_1 é halogéneo;

R_2 é amino, $NH(alquilo\ C_1-C_4)$ ou $N(alquil\ C_1-C_4)(alquilo\ C_1-C_4)$;

R_2 é OH ou alcoxilo C_1-C_4

R_4 é H ou metilo;

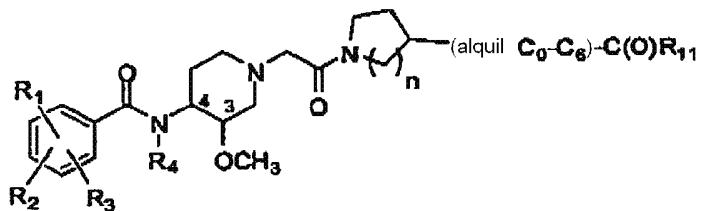
R_9 é H ou metilo;

R_{11} é OH, alcoxilo C_1-C_4 ou alcoxi C_1-C_2 -alcoxi C_1-C_3 -, em que alcoxilo C_1-C_4 está opcionalmente substituído com amino, $-NH(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$, aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza está opcionalmente substituído com metilo ou etilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou $-(alquil\ C_0-C_6)-C(O)NH-pirid-4-ilo$;

R_{15} é H, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halogéneo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH(alquilo\ C_1-C_6)$, $-N(alquil\ C_1-C_6)(alquilo\ C_1-C_6)$, metilsulfona, sulfonamida- C_0-C_6 ou NO_2 ; e

R_{16} é H ou $-O-(alquil\ C_0-C_6)-C(O)R_{11}$.

6. Composto da fórmula



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra;

n é 1 ou 2;

R₁ é halogéneo;

R₂ é amino, NH(alquilo C₁-C₄) ou

N(alquil-C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

R₃ é OH ou alcoxilo C₁-C₄;

R₄ é H ou metilo; e

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

R₁₁ é alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆),

-N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-

C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo,

-C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo ou heteroarilo, em que

os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆,

alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo,

alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_2 ou OCF_3 ,

R_9 em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C_1-C_4 ; ou

R_{11} é $-O$ -heterocicloalquilo em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 .

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que

n é 1 ou 2;

R_1 é halogéneo;

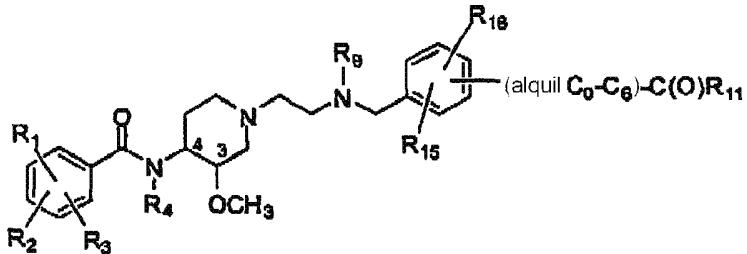
R_2 é amino, NH (alquilo C_1-C_4) ou N (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4);

R_3 é OH ou alcoxilo C_1-C_4 ;

R_4 é H ou metilo; e

R_{11} é OH, alcoxilo C_1-C_4 , ou alcoxí C_1-C_2 -alcoxí C_1-C_3 -, em que alcoxilo C_1-C_4 está opcionalmente substituído com amino, $-NH$ (alquil C_1-C_6)- N (alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto aza está opcionalmente substituído com metilo ou etilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou -(alquil C_0-C_6)- $C(O)NH$ -pirid-4-ilo.

8. Composto da fórmula:



e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que as ligações nas posições 3 e 4 estão cis uma em relação à outra;

R₁ é halogéneo;

R₂ é amino, NH(alquilo C₁-C₄) ou N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);

R₃ é OH ou alcoxilo C₁-C₄;

R₄ é H ou metilo; e

R₉ em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C₁-C₄;

R₁₁ é alquilo C₁-C₆, OH ou

R₁₁ é alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos que são independentemente alcoxilo C₁-C₄, amino,

-NH(alquilo C₁-C₆),

-N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-

C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo,

-C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo, ou heteroarilo, em que

os grupos heterocicloalquilo estão opcionalmente substituídos com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C₁-C₆,

alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₆,

alcoxi C₁-C₆-carbonilo, -CO₂H, CF₃ ou OCF₃,

o grupo heteroarilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 .

R_9 em cada ocorrência é independentemente H ou alquilo C_1-C_4 ; ou

R_{11} é $-O$ -heterocicloalquilo em que o heterocicloalquilo está opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 grupos que são independentemente halogéneo, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, $-CO_2H$, CF_3 ou OCF_3 ;

R_{15} é H, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halogéneo, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxi-alquilo C_1-C_4 , amino, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), metilsulfona, sulfonamida- C_0-C_6 ou NO_2 ; e

R_{16} é H ou $-O-($ alquil $C_0-C_6)-C(O)R_{11}$.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que

R_1 é halogéneo;

R_2 é amino, NH (alquilo C_1-C_4) ou N (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4);

R_3 é OH ou alcoxilo C_1-C_4 ;

R_4 é H ou metilo;

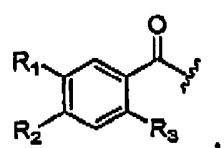
R_9 é H ou metilo;

R_{11} é OH, alcoxilo C_1-C_4 ou alcoxi C_1-C_2 -alcoxi C_1-C_3 -, em que alcoxilo C_1-C_4 está opcionalmente substituído com amino, $-NH$ (alquilo C_1-C_6), $-N$ (alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), aza-biciclo-octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, em que o azoto

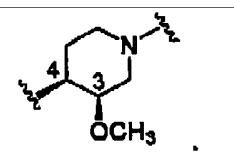
aza está opcionalmente substituído com metilo ou etilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridilo ou -(alquil C₀-C₆)-C(O)NH-pirid-4-ilo.

R₁₅ é H, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogéneo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, amino, -NH(C₁-C₅) alquil), -N(alquil C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆), metilsulfona, sulfonamida-C₀-C₆ ou NO₂; e R₁₆ é H ou -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁.

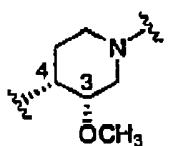
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R₁ é cloro.
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R₂ é amino.
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R₃ é metoxilo.
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R₄ é H.
14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que R₁ é cloro; R₂ é amino; R₃ é metoxilo; R₄ é H, e R₁, R₂ e R₃ têm a seguinte orientação no anel de fenilo:



15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a orientação das ligações 3 e 4 é



16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a orientação das ligações 3 e 4 é



17. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é

6-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de
(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo;
6-{(3*R*, 4*S*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de
(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo;
6-{(3*R*, 4*S*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de
(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo;
6-{(3*S*, 4*R*)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}hexanoato de 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilo; ou
6-((3*S*, 4*R*)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

18. Composto de acordo com a reivindicação 4 que é

ácido 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzóico;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de metilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de metilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de metilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de etilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de isopropilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-metoxietilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-pirrolidin-1-iletilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1-metilpiperidin-4-iletilo;

 4-[({(3S,4R)-4-[({4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-piridin-2-iletilo;

4-[({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-(dimetilamino)etilo;
4-[({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1-metilpiperidin-3-ilo;
4-[({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-morfolin-4-iletilo;
4-[({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 1,4-dimetilpiperidin-4-ilo;
4-[({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)amino]benzoato de 2-oxo-2-(piperidin-4-ilamino)etilo; ou
4-{[(2-{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)amino]carbonil)benzoato de (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo.

19. Composto de acordo com a reivindicação 6 que é

ácido 1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxílico;
1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxilato de metilo;
1-({(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina 4-carboxilato de etilo; ou

1-{{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}acetil)piperidina-4-carboxilato de 2-metoxietilo.

20. Composto de acordo com a reivindicação 8 que é

ácido 4-{{[(2-{{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)(metil)amino]metil}benzóico;
4-{{[(2-{{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)(metil)amino]metil}benzoato de metilo;
4-{{[(2-{{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)amino]metil}benzoato de metilo;
4-{{[(2-{{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)amino]metil}benzoato de isopropilo; ou
Dicloridrato de 4-{{[(2-{{(3S,4R)-4-[(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]-3-metoxipiperidin-1-il}etil)amino]metil}benzoato de etilo.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

22. Sal de acordo com a reivindicação 1 que é dicloridrato de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

23. Composição compreendendo um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 e, pelo menos, um veículo, solvente, adjuvante ou excipiente farmaceuticamente aceitável.
24. Utilização de um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 na preparação de um medicamento para o tratamento de emése, dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, pseudo-obstrução intestinal, refluxo gastroesofágico ou íleo pós-operatório.
25. Utilização de acordo com a reivindicação 24, em que o composto ou sal é administrado por via intravenosa.
26. Composição compreendendo, pelo menos, um de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo e Dicloridrato de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo e, pelo menos, um veículo, solvente, adjuvante ou excipiente farmaceuticamente aceitável.
27. Utilização de acordo com a reivindicação 24, em que o composto ou o sal é de acordo com a reivindicação 21.
28. Composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22 para utilização no tratamento de emése, dispepsia, gastroparesia, obstipação intestinal, pseudo-obstrução intestinal, refluxo gastroesofágico ou íleo pós-operatório.

Figura 1: Curvas Concentração-Resposta para Agonismo do Receptor 5-HT₄

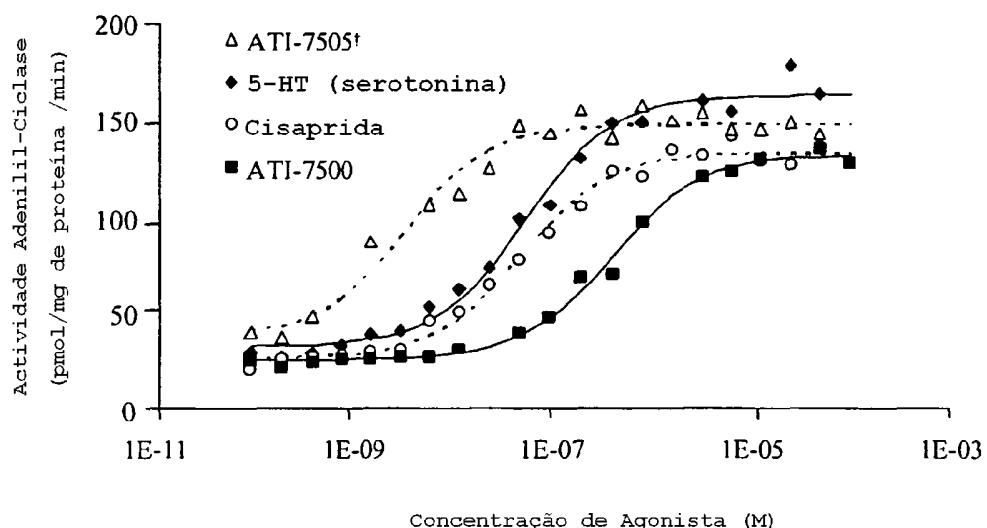
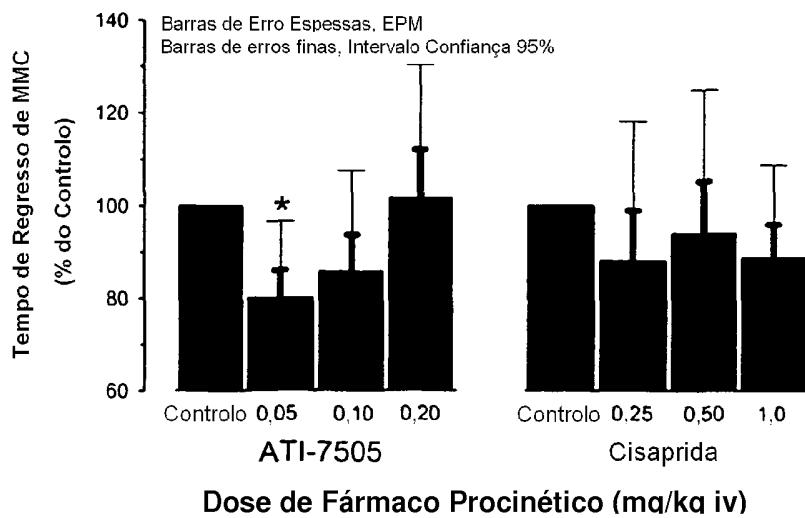
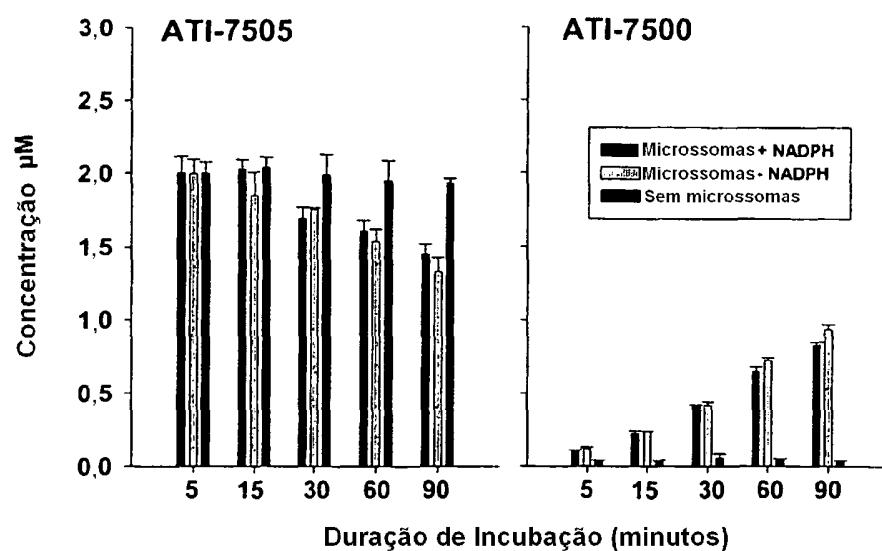


Figura 2: Esvaziamento Gástrico em Cães Alimentados



**Figura 3: Metabolismo Com e Sem o Cofator Dependente de CYP450,
NADPH**



RESUMO

"COMPOSTOS ESTEREOISOMÉRICOS E PROCESSOS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS E DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL"

A presente invenção proporciona compostos estereoisoméricos de fórmula (X): em que as variáveis são como aqui definidas, e composições para o tratamento seguro e eficaz de vários distúrbios gastrointestinais incluindo, mas não se limitando a, gastroparesia, refluxo gastroesofágico e estados semelhantes. Os compostos da presente invenção também são úteis no tratamento de uma diversidade de estados envolvendo o sistema nervoso central.

