



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

(21) PI 0721088-4 A2



(22) Data de Depósito: 10/12/2007
(43) Data da Publicação: 25/02/2014
(RPI 2251)

(51) Int.Cl.:
C07D 241/04
C07D 401/10
C07D 403/10
C07D 413/10
A61K 31/4965
A61K 31/5377
A61P 25/00

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINIL E DIAZEPANIL BENZAMIDA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 14/12/2006 US 60/870,003

(66) Prioridade Interna: 860446

(73) Titular(es): Janssen Pharmaceutica N.V

(72) Inventor(es): Anusuya Choudhury, David Palmer, Jeffrey S. Grimm, Jing Liu, Kirk L. Sorgi

(74) Procurador(es): DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA

(86) Pedido Internacional: PCT US2007086936 de 10/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/076685de 26/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINIL E DIAZEPANIL BENZAMIDA".

CAMPO DA INVENÇÃO

- 5 A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de derivados de piperazinil e diazepanil benzamida, úteis para o tratamento de distúrbios e condições mediados por um receptor de histamina, preferivelmente o receptor H₃.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

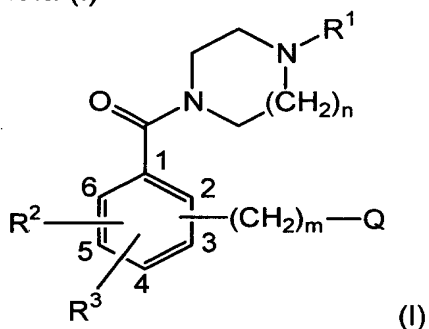
- 10 A Publicação de Pedido de Patente US 2004-0110746 A1, publicada em 21 de abril de 2005 (também publicada como Publicação PCT WO 04/037801, 6 de maio de 2004), que é, pelo presente, incorporada por referência, descreve novos derivados de piperazinil e diazepanil benzamida, úteis para o tratamento de distúrbios mediados pelo receptor de histamina.
- 15 Mais especificamente, os compostos são úteis para o tratamento de distúrbios e condições mediados pelo receptor H₃. Mais particularmente, os compostos são úteis para o tratamento ou a prevenção de distúrbios neurológicos, incluindo os distúrbios de sono/vigília e alerta/vigilância (por exemplo, insônia e mudança rápida de fuso horário), os distúrbios do déficit
- 20 de atenção com hiperatividade (ADHD), os distúrbios de aprendizado e memória, a disfunção cognitiva, a enxaqueca, a inflamação neurogênica, a demência, a deterioração cognitiva moderada (pré-demência), a doença de Alzheimer, a epilepsia, a narcolepsia, os distúrbios de comer, a obesidade, a doença do movimento, a vertigem, a esquizofrenia, a toxicomania, os
- 25 distúrbios bipolares, os distúrbios maníacos e a depressão, bem como outros distúrbios mediados pelo receptor de histamina H₃, tais como a resposta alérgica das vias aéreas superiores, a asma, a coceira, a congestão nasal e a rinite alérgica, em um paciente que precisa disto. Por exemplo, os métodos para prevenir, inibir a progressão da, ou tratar a,
- 30 resposta alérgica das vias aéreas superiores, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica.

A Publicação de Pedido de Patente US 2004-0110746 A1,

publicada em 21 de abril de 2005 (também publicada como Publicação PCT WO 04/037801, 6 de maio de 2004), divulga um processo para a preparação das piperazinil e diazepanil benzamidas. Permanece uma necessidade por processos para a preparação de derivados de piperazinil e diazepanil benzamida que sejam adequados para aplicações em grande escala/comerciais.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



ou um sal, éster, tautômero, solvato ou amida farmaceuticamente aceitável dele;

em que

R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-10} alquila (preferivelmente, C_{1-4} alquila), C_{3-8} alquenila, C_{3-8} cicloalquila, (C_{3-8} cicloalquila) C_{1-6} alquila, (C_{3-8} cicloalquila) C_{3-8} alquenila e (C_{1-8} alquilcarbonila) C_{1-8} alquila;

n é um número inteiro de 1 a 2 (preferivelmente, n é 1);

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometila, metila e C_{1-3} alcóxi (preferivelmente, R^2 e R^3 são, cada um, hidrogênio);

m é um número inteiro de 1 a 7; (preferivelmente, m é um número inteiro de 1 a 4, mais preferivelmente, m é 1)

Q é NR^8R^9 ;

onde R^8 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} alquenila, carbociclila de 3-9 membros, heterociclila de 3-12 membros (preferivelmente heterociclila de 5-9 ou 5-8

membros), fenila, (heterociclila de 6-9 membros) C_{1-6} alquilenos e (fenila) C_{1-6} alquilenos;

5 e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{3-6} alquenila, carbociclila de 6-9 membros, heterociclila de 3-12 membros (preferivelmente heterociclila de 5-9 ou 5-8 membros), fenila, (heterociclila de 6-9 membros) C_{1-6} alquilenos, e (fenila) C_{1-6} alquilenos;

alternativamente, Q é uma heterociclila ligada ao N, de 3-12 membros, saturada, onde, além do nitrogênio que se liga ao N, a heterociclila de 3-12 membros pode opcionalmente conter entre 1 e 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S, e N;

onde Q (quando Q for uma heterociclila ligada ao N, de 3-12 membros, saturada) é opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidróxi, halo, carboxamida, C_{1-6} alquila, heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros, -N(C_{1-6} alquila)(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -NH(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -O(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), (heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros) C_{1-3} alquilenos, C_{1-6} alcóxi, (C_{3-6} cicloalquila)-O-, fenila, (fenila) C_{1-3} alquilenos, e (fenila) C_{1-3} alquilenos-O-;

20 onde cada um dos grupos heterociclila, fenila, e alquila acima mencionados pode ser adicional e opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, nitro, ciano, hidróxi e C_{1-3} alquila;

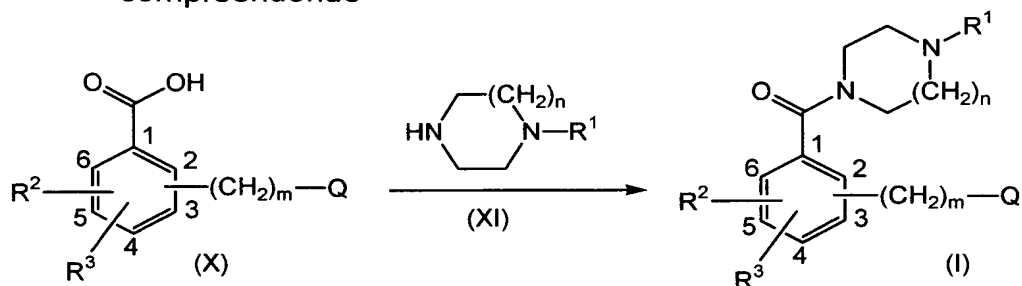
25 desde que as posições 5 e 6 sobre o anel de fenila sejam não-substituídas (isto é, o R^2 , o R^3 e $-(CH_2)_m$ -Q estejam ligados às posições 2, 3 e 4 sobre o anel de fenila);

desde que adicionalmente quando R^1 for metila, então $-(CH_2)_m$ -Q não seja piperidin-1-ilmetila;

30 e onde cada um dos grupos alquila, alquilenos, alquenila, heterociclila, cicloalquila, carbociclila, e arila acima mencionados pode, cada um, ser independente e opcionalmente substituído com entre 1 e 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em

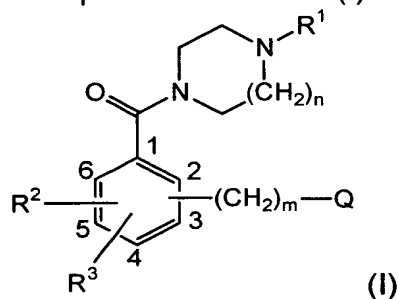
trifluorometila, metóxi, halo, amino, nitro, hidróxi e C₁₋₃ alquila;

compreendendo



- reagir um composto de fórmula (X) com um composto de fórmula (XI); na presença de um agente de acoplamento de peptídeo; em um
- 5 solvente orgânico ou sua mistura; para produzir o composto de fórmula (I) correspondente.

A presente invenção é adicionalmente dirigida a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



- ou um sal, éster, tautômero, solvato ou amida farmaceutica-
- 10 mente aceitável dele;

onde

- R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em C₁₋₁₀alquila (preferivelmente, C₁₋₄alquila), C₃₋₈ alquenila, C₃₋₈cicloalquila, (C₃₋₈ cicloalquila) C₁₋₆ alquila, (C₃₋₈cicloalquila)C₃₋₈alquenila e (C₁₋₈ alquilcarbonila)C₁₋₈
- 15 alquila;

n é um número inteiro de 1 a 2 (preferivelmente, n é 1);

- R² e R³ são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometila, metila e C₁₋₃alcóxi (preferivelmente, R² e R³ são, cada um,
- 20 hidrogênio);

m é um número inteiro de 1 a 7; (preferivelmente, m é um

número inteiro de 1 a 4, mais preferivelmente, m é 1);

Q é NR^8R^9 ;

onde R^8 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} alquenila, carbociclila de 3-9 membros, heterociclila de 3-12 membros (preferivelmente, heterociclila de 5-9 ou 5-8 membros), fenila, (heterociclila de 6-9 membros) C_{1-6} alquileno e (fenila) C_{1-6} alquileno;

e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{3-6} alquenila, carbociclila de 6-9 membros, heterociclila de 3-12 membros (preferivelmente heterociclila de 5-9 ou 5-8 membros), fenila, (heterociclila de 6-9 membros) C_{1-6} alquileno, e (fenila) C_{1-6} alquileno;

alternativamente, Q é uma heterociclila ligada ao N, de 3-12 membros, saturada, onde, além do nitrogênio que se liga ao N, a heterociclila de 3-12 membros pode opcionalmente conter entre 1 e 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S, e N;

onde Q (quando Q for uma heterociclila ligada ao N, de 3-12 membros, saturada) é opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidróxi, halo, carboxamida, C_{1-6} alquila, heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros, -N(C_{1-6} alquila)(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -NH(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -O(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), (heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros) C_{1-3} alquileno, C_{1-6} alcóxi, (C_{3-6} cicloalquila)-O-, fenila, (fenila) C_{1-3} alquileno, e (fenila) C_{1-3} alquileno-O-;

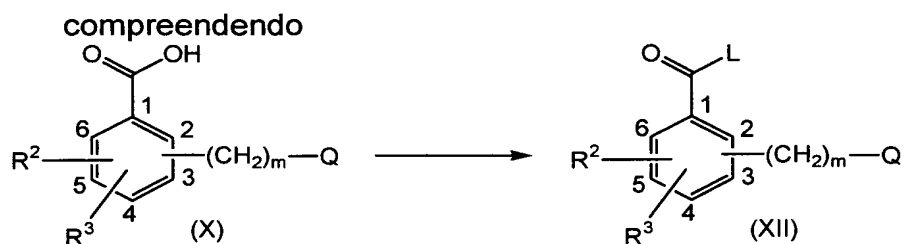
onde cada um dos grupos heterociclila, fenila, e alquila acima mencionados pode ser adicional e opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, nitro, ciano, hidróxi e C_{1-3} alquila;

desde que as posições 5 e 6 sobre o anel de fenila sejam não-substituídas (isto é, o R^2 , o R^3 e $-(\text{CH}_2)_m\text{-Q}$ estejam ligados às posições 2, 3 e 4 sobre o anel de fenila);

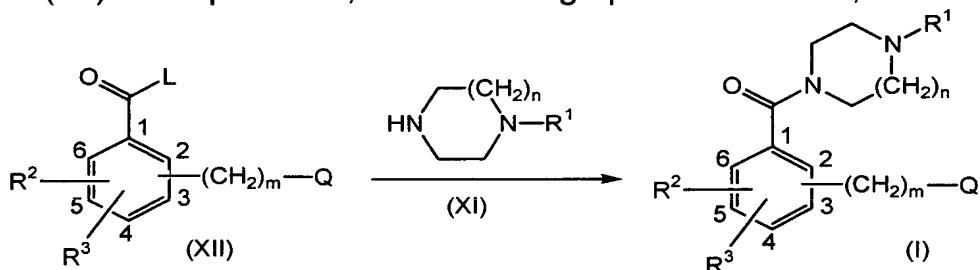
desde que adicionalmente quando R^1 for metila, então $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$

Q não seja piperidin-1-ilmetila;

- e onde cada um dos grupos alquila, alquilenos, alquênios, heterocíclicos, cicloalquila, carbocíclicos, e arila acima mencionados pode, cada um, ser independente e opcionalmente substituído com entre 1 e 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, amino, nitro, hidróxi e C₁₋₃ alquila;

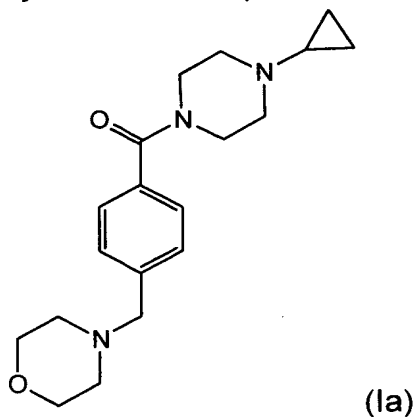


ativar um composto de fórmula (X), para produzir o composto de fórmula (XII) correspondente, onde L é um grupo abandonador;



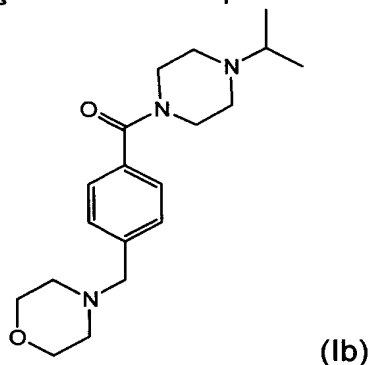
- reagir o composto de fórmula (XII) com um composto de fórmula (XI); na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária; em um solvente ou mistura de solventes; para produzir o composto de fórmula (I) correspondente.

- Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação de um composto de fórmula (Ia)



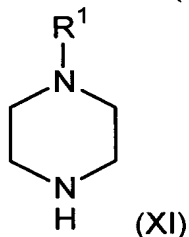
também conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, preferivelmente o sal de dicloridrato correspondente.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é dirigida aos
5 processos para a preparação de um composto de fórmula (Ib)



também conhecido como (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, preferivelmente o sal de monossuccinato correspondente.

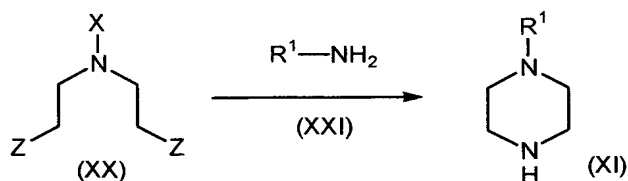
A presente invenção é adicionalmente dirigida a um processo
10 para a preparação do composto de fórmula (XI)



onde R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste em C₁₋₁₀ alquila (preferivelmente, C₁₋₄alquila), C₃₋₈ alquenila, C₃₋₈cicloalquila, (C₃₋₈ cicloalquila) C₁₋₆ alquila, (C₃₋₈cicloalquila)C₃₋₈alquenila e (C₁₋₈ alquilcarbonila) C₁₋₈alquila;

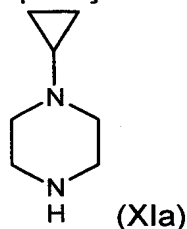
15 e onde cada um dos grupos alquila, alquilenos, alquenila, heterociclila, cicloalquila, carbociclila, e arila acima mencionados pode, cada um, ser independente e opcionalmente substituído com entre 1 e 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, amino, nitro, hidróxi e C₁₋₃ alquila;

20 compreendendo



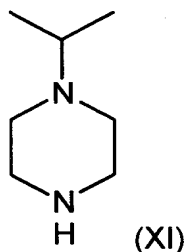
reagir um composto de fórmula (XX), onde X é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio e Z é um grupo abandonador, com um composto de fórmula (XXI); em um solvente orgânico; para produzir o composto de fórmula (XI) correspondente.

- 5 Em uma modalidade, a presente invenção é adicionalmente dirigida a um processo para a preparação do composto de fórmula (XIa)



também conhecido como 1-ciclopropil-piperazina. O composto de fórmula (XIa) é útil como um intermediário na síntese dos compostos de fórmula (I) e, mais particularmente, na síntese do composto de fórmula (Ia).

- 10 Em uma outra modalidade, a presente invenção é adicionalmente dirigida a um processo para a preparação do composto de fórmula (XIb)



- 15 também conhecido como 1-isopropil-piperazina. O composto de fórmula (XIb) é útil como um intermediário na síntese dos compostos de fórmula (I) e, mais particularmente, na síntese do composto de fórmula (Ib)

A presente invenção é adicionalmente dirigida a um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos neste documento.

- 20 É ilustrativa da invenção uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêuticamente aceitável e um produto prepa-

rado de acordo com quaisquer dos processos descritos neste documento. Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica feita por mistura de um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos neste documento e um veículo farmaceuticamente aceitável.

- 5 Ilustrando a invenção é um processo para preparar uma composição farmacêutica compreendendo misturar um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos neste documento e um veículo farmaceuticamente aceitável.

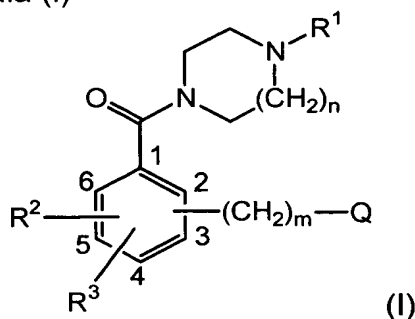
Exemplificando a invenção são os métodos de tratar um
10 distúrbio mediado pelo receptor de histamina, preferivelmente, de histamina H_3 , (selecionado a partir do grupo que consiste em distúrbios neurológicos, incluindo os distúrbios de sono/vigília e alerta/vigilância (por exemplo, insônia e mudança rápida de fuso horário), os distúrbios do déficit de
15 atenção com hiperatividade (ADHD), os distúrbios de aprendizado e memória, a disfunção cognitiva, a enxaqueca, a inflamação neurogênica, a demência, a deterioração cognitiva moderada (pré-demência), a doença de Alzheimer, a epilepsia, a narcolepsia, os distúrbios de comer, a obesidade, a doença do movimento, a vertigem, a esquizofrenia, a toxicomania, os distúrbios bipolares, os distúrbios maníacos e a depressão, bem como
20 outros distúrbios mediados pelo receptor de histamina H_3 , tais como a resposta alérgica das vias aéreas superiores, a asma, a coceira, a congestão nasal e a rinite alérgica) compreendendo administrar a um paciente que necessita deles uma quantidade terapeuticamente efetiva de um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos
25 neste documento ou uma composição farmacêutica, como descrita acima.

Um outro exemplo da invenção é o uso de um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos neste documento na preparação de um medicamento para tratar: (a) um distúrbio de sono/vigília, (b) um distúrbio de alerta/vigilância, (c) insônia, (d) mudança
30 rápida de fuso horário, (e) distúrbios do déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), (f) um distúrbio de aprendizado, (g) um distúrbio de memória, (h) disfunção cognitiva, (i) enxaqueca, (j) inflamação neurogênica, (k) demência,

(l) deterioração cognitiva moderada (pré-demência), (m) doença de Alzheimer, (n) epilepsia, (o) narcolepsia, (p) um distúrbio de comer, (q) obesidade, (r) doença do movimento, (s) vertigem, (t) esquizofrenia, (u) toxicomania, (v) distúrbio bipolar, (w) distúrbio maniaco, (x) depressão, (y) resposta alérgica das vias aéreas superiores, (z) asma, (aa) coceira, (bb) congestão nasal ou (cc) rinite alérgica, em um paciente que necessita dele.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida aos processos para a preparação dos compostos de fórmula (I)



e os seus sais, ésteres, tautômeros, solvatos ou amidas farmacologicamente aceitáveis; onde R^1 , R^2 , R^3 , n , m e Q são como definidos neste documento. Os compostos de fórmula (I) da presente invenção são úteis para o tratamento de distúrbios e condições mediados por um receptor de histamina, preferivelmente o receptor H_3 .

Particularmente, os compostos podem ser usados nos métodos para tratar ou prevenir distúrbios neurológicos ou neuropsiquiátricos, incluindo os distúrbios de sono/vigília e alerta/vigilância (por exemplo, insônia e mudança rápida de fuso horário), os distúrbios do déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), os distúrbios de aprendizado e memória, a disfunção cognitiva, a enxaqueca, a inflamação neurogênica, a demência, a deterioração cognitiva moderada (pré-demência), a doença de Alzheimer, a epilepsia, a narcolepsia com ou sem cataplexia associada, a cataplexia, os distúrbios da homeostasia de sono/vigília, a sonolência idiopática, a sonolência excessiva durante o dia (EDS), os distúrbios do ritmo circadiano, os distúrbios de sono/fadiga, a fadiga, a sonolência associada com a apnéia do sono, a deficiência do sono devida às mudanças hormonais perimen-

páusicas, a fadiga relacionada ao Parkinson, a fadiga relacionada à EM, a fadiga relacionada à depressão, a fadiga induzida por quimioterapia, os distúrbios de comer, a obesidade, a doença do movimento, a vertigem, a esquizofrenia, a toxicomania, os distúrbios bipolares, os distúrbios maníacos e a depressão, bem como outros distúrbios nos quais o receptor de histamina H₃ esteja envolvido, tais como a resposta alérgica das vias aéreas superiores, a asma, a coceira, a congestão nasal e a rinite alérgica, em um paciente que necessita deles. Por exemplo, a invenção caracteriza-se por métodos para prevenir, inibir a progressão da, ou tratar a, resposta alérgica das vias aéreas superiores, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica. A sonolência excessiva durante o dia (EDS) pode ocorrer com ou sem apnéia do sono, trabalho em turnos, fibromialgia, EM e similares associados.

Os compostos da presente invenção podem ser usados nos métodos para tratar ou prevenir estados de doenças selecionados a partir do grupo que consiste em: distúrbios cognitivos, distúrbios do sono, distúrbios psiquiátricos, e outros distúrbios.

Os distúrbios cognitivos incluem, por exemplo, a demência, a doença de Alzheimer (Panula, P. e col., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), a disfunção cognitiva, a deterioração cognitiva moderada (pré-demência), os distúrbios do déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), os distúrbios do déficit de atenção, e os distúrbios de aprendizado e memória (Barnes, J.C. e col., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Os distúrbios de aprendizado e memória incluem, por exemplo, o dano ao aprendizado, o dano à memória, o declínio cognitivo relacionado à idade, e a perda de memória. Os antagonistas de H₃ mostraram melhorar a memória em uma variedade de testes de memória, incluindo o labirinto em cruz elevado em camundongos (Miyazaki, S. e col. *Life Sci.* 1995, 57(23), 2137-2144), uma tarefa de reconhecimento do local de dois ensaios (Orsetti, M. e col. *Behav. Brain Res.* 2001, 124(2), 235-242), o teste da fuga passiva em camundongos (Miyazaki, S. e col. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1995, 17(10), 653-658) e o labirinto radial em ratos (Chen, Z. *Acta Pharmacol. Sin.* 2000, 21(10), 905-910). Também, no rato espontaneamente hipertenso, um

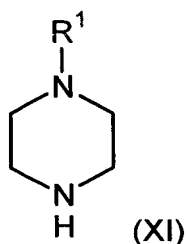
modelo de animal para os danos ao aprendizado e os distúrbios do déficit de atenção, os antagonistas de H₃ foram mostrados melhorar a memória (Fox, G.B. e col. *Behav. Brain Res.* 2002, 131(1-2), 151-161).

Os distúrbios do sono incluem, por exemplo, a insônia, o sono perturbado, a narcolepsia (com ou sem cataplexia associada), a cataplexia, os distúrbios da homeostasia de sono/vigília, a sonolência idiopática, a sonolência excessiva durante o dia (EDS), os distúrbios do ritmo circadiano, a fadiga, a letargia, o distúrbio por comportamento em sono REM, e a mudança rápida de fuso horário. A fadiga e/ou a deterioração do sono podem ser causadas por, ou estar associadas com, diversas fontes, tais como, por exemplo, a apnéia do sono, as mudanças hormonais perimenopáusicas, a doença de Parkinson, a esclerose múltipla (EM), a depressão, a quimioterapia, ou as escalas de trabalhos em turnos.

Os distúrbios psiquiátricos incluem, por exemplo, a esquizofrenia (Schlicker, E. e Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353, 290-294), os distúrbios bipolares, os distúrbios maníacos, a depressão (Lamberti, C. e col. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-Garcia, C. e col. *Psychopharmacology* 1999, 142(2), 215-220) (Ver também: Stárk, H. e col., *Drugs Future* 1996, 21(5), 507-520; e Leurs, R. e col., *Prog. Drug Res.* 1995, 45, 107-165 e as referências citadas neles), o distúrbio obsessivo-compulsivo, e o distúrbio do estresse pós-traumático.

Os outros distúrbios incluem, por exemplo, a doença do movimento, a vertigem (incluindo a vertigem e a vertigem postural benigna), o zumbido no ouvido, a epilepsia (Yokoyama, H. e col., *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234, 129-133), a enxaqueca, a inflamação neurogênica, os distúrbios de comer (Machidori, H. e col., *Brain Res.* 1992, 590, 180-186), a obesidade, os distúrbios de toxicomania, os distúrbios do movimento (por exemplo, a síndrome da perna inquieta), e os distúrbios relacionados aos olhos (p.ex, a degeneração macular e a retinite pigmentosa).

A presente invenção é adicionalmente dirigida aos processos para a preparação dos compostos de fórmula (XI)



onde R^1 é como definido neste documento. Os compostos de fórmula (XI) são úteis como intermediários na preparação dos compostos de fórmula (I).

Conforme usado neste documento, " C_{a-b} " (onde a e b são
5 números inteiros) refere-se a um radical contendo de a até b átomos de carbono, inclusive. Por exemplo, C_{1-3} significa um radical contendo 1, 2 ou 3 átomos de carbono.

Conforme usado neste documento, "**halo**" ou "**halogênio**" significará os radicais monovalentes de cloro, bromo, flúor e iodo.

10 Conforme usado neste documento, o termo "**alquila**", quer seja usado sozinho, quer seja como parte de um grupo substituinte, incluirá as cadeias de carbonos saturadas, retas e ramificadas. Por exemplo, os radicais alquila incluem a metila, a etila, a propila, a isopropila, a butila, a isobutila, a sec-butila a t-butila, a pentila e similares. A não ser que de outro
15 modo observado, "**inferior**", quando usado com a alquila, significa uma composição de cadeia de carbono de 1-4 átomos de carbono. O "alquilenos" refere-se a um grupo hidrocarbila bivalente, tal como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$) ou propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), e assim por diante.

20 Conforme usado neste documento, o termo "**alquilenos**" refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou saturada, divalente. Os exemplos adequados incluem, porém não estão limitados ao metileno, etileno, n-propileno, e similares.

25 Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, a "**alquenila**" significará um grupo alquilenos com pelo menos dois átomos de hidrogênio substituídos por uma ligação pi para formar uma ligação dupla carbono-carbono, tal como propenila, butenila, pentenila, e assim por diante. Onde o grupo alquenila for R^8 ou R^9 , o radical aberto (ponto de união ao restante da molécula) está sobre o carbono sp^3 ,

conforme ilustrado por alila, e a ligação, ou as ligações, dupla é, portanto, pelo menos alfa (se não beta, gama, etc.) ao radical aberto.

Conforme usado neste documento, o "**alquilideno**" refere-se a um radical de hidrocarboneto divalente, ramificado, de cadeia reta ou cíclico, saturado ou insaturado, derivado por remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono de um alcano, alqueno ou alquino de origem. O centro do radical divalente forma uma ligação dupla com um único átomo sobre o restante da molécula. Os radicais alquilideno típicos incluem, porém não estão limitados ao etanilideno; propilidenos, tais como propan-1-ilideno, propan-2-ilideno, ciclopropan-1-ilideno; butilidenos, tais como butan-1-ilideno, butan-2-ilideno, 2-metil-propan-1-ilideno, ciclobutan-1-ilideno; e similares.

Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, o "**alcóxi**" significará um radical éter oxigênio dos grupos alquila de cadeias retas ou ramificadas acima descritos. Por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, sec-butóxi, t-butóxi, n-hexilóxi e similares.

Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, a "**cicloalquila**" significará uma estrutura de anel carbocíclico, monocíclico, saturado, de três a oito membros. Os exemplos adequados incluem a ciclopropila, a ciclobutila, a ciclopentila, a ciclo-hexila, a ciclo-heptila e a ciclo-octila.

Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, a "**cicloalquenila**" significará uma estrutura de anel carbocíclico, monocíclico, parcialmente insaturado, de três a oito membros, em que a estrutura de anel contém pelo menos uma ligação dupla. Os exemplos adequados incluem a ciclo-hexenila, a ciclopentenila, a ciclo-heptenila, a ciclo-octenila, a ciclo-hex-1,3-dienila e similares.

Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, a "**arila**" referirá aos grupos aromáticos carbocíclicos, tais como fenila, naftila, e similares. Os radicais divalentes incluem o fenileno ($-C_6H_4-$), que é preferivelmente a fen-1,4-diila, porém pode também ser a fen-1,3-diila.

Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo

observado, a "**aralquila**" significará qualquer grupo alquila substituído com um grupo arila, tal como fenila, naftila, e similar. Os exemplos de aralquilas incluem a benzila, a fenetila, e a fenilpropila.

Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, a "**carbociclila**" significará qualquer grupo cíclico consistindo em 3-12 átomos de carbono, e preferivelmente 6-9 átomos de carbono, no anel, ou anéis, do esqueleto, se o carbociclo for um grupo bicíclico ou tricíclico fundido ou espiro. Um carbociclo pode ser saturado, insaturado, parcialmente insaturado, ou aromático. Os exemplos incluem a cicloalquila, a cicloalquenila, a cicloalquinila; os exemplos específicos incluem a fenila, a benzila, a indanila, e a bifenila. Um carbociclo pode ter substituintes que não sejam o carbono ou o hidrogênio, tais como hidróxi, halo, halometila, e assim por diante, proporcionados em outro lugar neste documento.

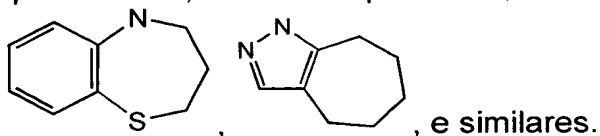
Conforme usados neste documento, a não ser que de outro modo observado, os termos "**heterociclo**" e "**heterociclila**" definirão qualquer estrutura de anel monocíclico de três, quatro, cinco, seis, sete, ou oito membros, bicíclico de nove ou dez membros, ou tricíclico de treze ou quatorze membros, contendo pelo menos uma porção de heteroátomo selecionada a partir do grupo que consiste em NH, O, SO, SO₂, (C=O), e S, e preferivelmente NH, O, ou S, opcionalmente contendo um a quatro heteroátomos adicionais em cada anel. Em algumas modalidades, a heterociclila contém entre 1 e 3 ou entre 1 e 2 heteroátomos adicionais. A não ser que de outro modo especificado, uma heterociclila pode ser saturada, parcialmente insaturada, aromática ou parcialmente aromática. O grupo heterociclila pode ser unido em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

Os grupos heterocíclicos monocíclicos ilustrativos podem incluir a pirrolidinila, pirrolila, indolila, pirazolila, oxetanila, pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetra-hidrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolidinila, 2-oxazepinila, azepinila, hexa-hidroazepi-

nila, 4-piperidinila, piridila, N-oxo-piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrotiopiranila, tetra-hidrotiopiranila sulfona, morfolinila, tiomorfolinila, sulfóxido de tiomorfolinila, tiomorfolinila sulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienila, dioxanila, isotiazolidinila, tietanila, ti-iranila, triazinila, triazolila, tetrazolila, azetidinila e similares.

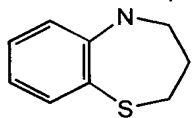
Por exemplo, onde Q for uma heterociclila ligada ao N de 3-12 membros, saturada, Q necessariamente contém pelo menos um nitrogênio, e os átomos de carbono são cruzados em sp^3 . Onde Q for uma heterociclila bicíclica fundida, o átomo de carbono do anel ligado ao L é cruzado em sp^3 , desde que o anel adjacente (e os átomos de carbono comuns) possa ser sp^2 , tal como uma indanila onde um dos átomos de carbono foi substituído por nitrogênio.

Em geral, as heterociclilas bicíclicas ilustrativas incluem a benzotiazolila, benzoxazolila, benzoxazinila, benzotienila, quinuclidinila, quinolinila, quinolinila-N-óxido, tetra-hidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, cumarinila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopidila, furopiridinila (tal como furo{2,3-c}piridinila, furo{3,1-b}piridinila), ou furo{2,3-b}piridinila), di-hidroisoindolila, di-hidroquinazolinila (tal como 3,4-di-hidro-4-oxo-quinazolinila), tetra-hidroquinolinila (tal como 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila), tetra-hidroisoquinolinila (tal como 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolinila), benzisotiazolila, benzisoxazolila, benzodiazinila, benzofurazanila, benzotiopiranila, benzotriazolila, benzopirazolila, di-hidrobenzofurila, di-hidrobenzotienila, di-hidrobenzotiopiranila, di-hidrobenzotiopiranila sulfona, di-hidrobenzopiranila, indolinila, isoindolila, tetra-hidroindoazolila (tal como 4,5,6,7-tetra-hidroindazolila), isocromanila, isoindolinila, naftiridinila, ftalazinila, piperonila, purinila, piridopiridila, quinazolinila, tetra-hidroquinolinila, tienofurila, tienopiridila, tienotienila,

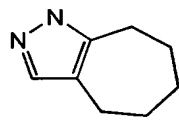


Os grupos heterocíclicos tricíclicos ilustrativos incluem a acridinila, fenoxazinila, fenazinila, fenotiazinila, carbozolila, perminidinila, fenantrolinila, carbolinila, naftotienila, tiantrenila, e similares.

Os grupos heterociclila preferidos incluem a morfolinila, tiomorfolinila, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, pirimidinila, piridila, pirrolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, acridinila, azepinila, hexa-hidroazepinila, azetidinila, indolila, isoindolila, tiazolila, tiadiazolila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinila, 1,3,4-tri-hidroisoquinolinila, 4,5,6, 7-tetra-hidroindadolila, benzoxazinila, benzoaxzolila, benztiazolila, benzimidazolila, tetrazolila, oxadiazolila,



e



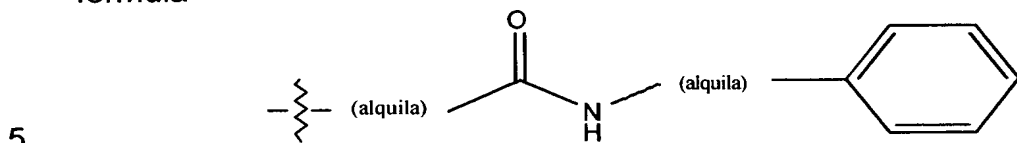
Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, o termo "**heterociclila-alquila**" ou "**heterociclila-alquilen**o" significará qualquer grupo alquila substituído com um grupo heterociclila, onde o grupo heterociclila-alquila está ligado através da porção de alquila à parte central da molécula. Os exemplos adequados de grupos heterociclila-alquila incluem, porém não estão limitados à piperidinilmetila, pirrolidinilmetila, piperidiniletila, piperazinilmetila, pirrolilbutila, piperidinilisobutila, piridilmetila, pirimidiletila, e similares.

Quando um grupo particular for "**substituído**" (por exemplo, alquila, alquilen, cicloalquila, arila, heterociclila, heteroarila), este grupo pode ter um ou mais substituintes, preferivelmente de um a cinco substituintes, mais preferivelmente de um a três substituintes, mais preferivelmente ainda de um a dois substituintes, independentemente selecionados a partir da lista de substituintes.

Pretende-se que a definição de qualquer substituinte ou variável em uma posição particular em uma molécula seja independente de suas definições em qualquer parte nesta molécula. Entende-se que os substituintes e os padrões de substituição sobre os compostos desta invenção possam ser selecionados por alguém de habilidade comum na técnica para proporcionar compostos que sejam quimicamente estáveis e que possam ser prontamente sintetizados por práticas conhecidas na técnica, bem como aqueles métodos descritos neste documento.

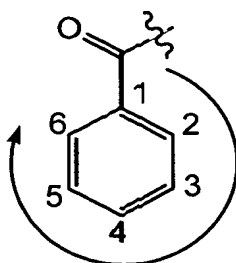
Sob a nomenclatura padrão usada por toda esta descrição, a

porção terminal da cadeia lateral designada é descrita primeiro, seguida pela funcionalidade adjacente em relação ao ponto de união. Assim, por exemplo, um substituinte de "fenil(alquil)amido(alquila)" refere-se a um grupo da fórmula



A menos que de outra forma observada, a posição sobre o anel de fenila de núcleo dos compostos de fórmula (I), aos quais os grupos substituintes R^2 , R^3 e $-(CH_2)_m-Q$ estão ligados, será definida como numerada em uma direção do sentido horário em torno do anel de fenila, começando com o átomo de carbono ao qual o grupo $-C(O)-$ está ligado, conforme desenhado abaixo

10



Nos compostos de fórmula (I) da presente invenção, R^2 , R^3 e $-(CH_2)_m-Q$ podem estar ligados na posição 2, 3 e /ou 4 somente. Ademais, as posições 5 e 6 são não-substituídas. Assim, nos compostos de fórmula (I), as posições às quais R^2 , R^3 e $-(CH_2)_m-Q$ estão ligados podem ser como listadas abaixo:

15

posição 2	posição 3	posição 4
R^2	R^3	$-(CH_2)_m-Q$
R^3	R^2	$-(CH_2)_m-Q$
R^2	$-(CH_2)_m-Q$	R^3
R^3	$-(CH_2)_m-Q$	R^2
$-(CH_2)_m-Q$	R^2	R^3
$-(CH_2)_m-Q$	R^3	R^2

As abreviações usadas no relatório descritivo, particularmente nos Esquemas e nos Exemplos, são como se seguem:

BOC = t-Butoxicarbonila

Cbz	=	Benziloxycarbonila
CDI	=	1,1-carbonildi-imidazol
DCC	=	N,N'-Diciclo-hexil-carbodi-imida
DIPEA	=	Diisopropil etil amina
DMF	=	Dimetilformamida
ECF	=	Cloroformato de etila
EDAC	=	Cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida
HATU	=	Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'',N''-Tetrametilurônio
HBTU	=	Hexafluorofosfato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	=	Cromatografia Líquida de Alta Performance
IBCF	=	Cloroformato de isobutila
IPA	=	Álcool Isopropílico
NaBH(OAc) ₃	=	Triacetoxiborohidreto de sódio
RMN	=	Ressonância Magnética Nuclear
OBt	=	-O-(1-benzotriazolila)
OMs	=	-O-mesila (-O-SO ₂ -CH ₃)
OTf	=	-O-triflila (-O-SO ₂ -CF ₃)
OTs	=	-O-tosila (O-SO ₂ -(4-metilfenila))
TBTU	=	Tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
TEA ou Et ₃ N	=	Trietilamina
THF	=	Tetra-hidrofurano

O termo "**paciente**", conforme usado neste documento, refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um ser humano, que tenha sido o objeto de tratamento, observação ou experimento.

O termo "**quantidade terapeuticamente efetiva**", conforme usado neste documento, significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que produz a resposta biológica ou medicinal em um

sistema de tecido, animal ou ser humano que esteja sendo buscado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui a prevenção, a inibição do início, ou o alívio dos sintomas da doença ou do distúrbio que está sendo tratado.

5 Conforme usado neste documento, o termo "**composição**" é pretendido incluir um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

10 Para proporcionar uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas neste documento não são qualificadas com o termo "**cerca de**". Entende-se que, quer o termo "cerca de" seja usado explicitamente, quer não seja, cada quantidade dada neste documento é pretendida referir-se ao valor dado real, e ela é também pretendida referir-se
15 à aproximação de tal valor dado que razoavelmente seria deduzido com base na habilidade comum na técnica, incluindo as aproximações devidas a condições experimentais e/ou de medição para tal valor dado.

 Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, o termo "**grupo de partida**" significará um átomo ou grupo
20 carregado ou não carregado que sai durante uma reação de substituição ou remoção. Os exemplos adequados incluem, porém não estão limitados ao Br, Cl, imidazolila, e similares.

 Conforme usado neste documento, a não ser que de outro modo observado, o termo "**grupo protetor de nitrogênio**" significará um grupo
25 que pode ser unido a um átomo de nitrogênio para proteger o dito átomo de nitrogênio de participar em uma reação e que pode ser prontamente removido após a reação. Os grupos protetores de nitrogênio adequados incluem, porém não estão limitados aos carbamatos - grupos da fórmula $-C(O)O-R$, onde R é, por exemplo, metila, etila, t-butila, benzila, feniletila,
30 $CH_2=CH-CH_2-$, e similares; amidas - grupos da fórmula $-C(O)-R'$, onde R' é, por exemplo, metila, fenila, trifluorometila, e similares; derivados de N-sulfonila - grupos da fórmula $-SO_2-R''$, onde R'' é, por exemplo, tolila, fenila,

trifluorometila, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ila-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzeno, e similares. Os outros grupos protetores de nitrogênio adequados podem ser encontrados em textos tais como T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

5 Alguém versado na técnica reconhecerá que, onde uma etapa de reação da presente invenção puder ser realizada em uma variedade de solventes ou sistemas de solventes, a dita etapa de reação pode também ser realizada em uma mistura dos solventes ou sistemas de solventes adequados.

10 Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção derem origem à mistura de estereoisômeros, estes isômeros podem ser separados por técnicas convencionais, tais como a cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racêmica, ou os enantiômeros individuais podem ser preparados por síntese enantioespecí-

15 fica ou por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiômeros componentes por técnicas padrões, tais como a formação de pares diastereoisoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como o ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguida por cristalização fracionária e regene-

20 ração da base livre. Os compostos podem também ser resolvidos por formação de ésteres ou amidas diastereoisoméricas, seguida por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos usando uma coluna de HPLC quiral.

25 Durante quaisquer dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger os grupos sensíveis ou reativos sobre quaisquer das moléculas interessadas. Isto pode ser obtido por meio de grupos protetores convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene &

30 P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

Onde os compostos de acordo com esta invenção tiverem pelo menos um **centro quiral**, eles podem existir, conseqüentemente, como enantiômeros. Onde os compostos possuírem dois ou mais centros quirais, eles podem adicionalmente existir como diastereoisômeros. É para ser

5 entendido que todos os tais isômeros e as suas misturas estão incluídos no escopo da presente invenção. De preferência, onde o composto estiver presente como um enantiômero, o enantiômero está presente em um excesso enantiomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico de mais do que, ou igual a,

10 cerca de 90%, mais preferivelmente ainda, em um excesso enantiomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um excesso enantiomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 98%, mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 99%. Similarmente, onde o composto estiver presente como um

15 diastereoisômero, o diastereoisômero está presente em um excesso diastereoisomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso diastereoisomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 90%, mais preferivelmente ainda, em um excesso diastereoisomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um

20 excesso diastereoisomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 98%, mais preferivelmente, em um excesso diastereoisomérico de mais do que, ou igual a, cerca de 99%.

Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos da presente invenção podem existir como polimorfos e, como tais, são

25 pretendidas estarem incluídas na presente invenção. Ademais, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com a água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos são também pretendidos estarem incluídos no escopo desta invenção.

A presente invenção inclui no seu escopo os **profármacos** dos

30 compostos desta invenção. Em geral, tais pro-fármacos serão derivados funcionais dos compostos, os quais são prontamente convertíveis *in vivo* no composto requerido. Assim, nos métodos de tratamento da presente

invenção, o termo "administrar" incluirá o tratamento dos diversos distúrbios descritos com o composto especificamente descrito ou com um composto que pode não ser especificamente descrito, porém que se converte no composto especificado *in vivo* após a administração ao paciente. Os procedimentos convencionais para a seleção e a preparação de derivados de profármacos adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para uso na medicina, os sais dos compostos desta invenção referem-se aos "**sais farmaceuticamente aceitáveis**", não-tóxicos. Outros sais podem, entretanto, ser úteis na preparação dos compostos de acordo com esta invenção ou de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos incluem os sais de adição de ácidos, os quais podem ser, por exemplo, formados por mistura de uma solução do composto com uma solução de um ácido farmaceuticamente aceitável, tal como o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico, o ácido fumárico, o ácido maléico, o ácido succínico, o ácido acético, o ácido benzóico, o ácido cítrico, o ácido tartárico, o ácido carbônico ou o ácido fosfórico. Além disso, onde os compostos da invenção carregarem uma porção ácida, os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, adequados, podem incluir o sais de metais alcalinos, por exemplo, os sais de sódio ou potássio; os sais de metais alcalino-terrosos, por exemplo, os sais de cálcio ou magnésio; e os sais formados com aglutinantes orgânicos adequados, por exemplo, os sais de amônio quaternário. Assim, os sais farmaceuticamente aceitáveis representativos incluem os que seguem:

acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gliconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, brometo de metila, nitrato de metila, sulfato de metila, mucato, napsilato, nitrato, sal de amônio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato,

pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

Os ácidos e as bases representativos, que podem ser usados na
5 preparação dos sais farmaceuticamente aceitáveis, incluem os seguintes:

os ácidos que incluem o ácido acético, o ácido 2,2-dicloroáctico, os aminoácidos acilados, o ácido adípico, o ácido alginico, o ácido ascórbico, o ácido L-aspártico, o ácido benzenossulfônico, o ácido benzóico, o ácido 4-acetamidobenzóico, o ácido (+)-canfórico, o ácido canforassulfônico, o ácido (+)-(1S)-cânfora-10-sulfônico, o ácido cáprico, o ácido capríco,
10 o ácido caprílico, o ácido cinâmico, o ácido cítrico, o ácido ciclâmico, o ácido dodecilsulfúrico, o ácido etano-1,2-dissulfônico, o ácido etanossulfônico, o ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, o ácido fórmico, o ácido fumárico, o ácido galactárico, o ácido gentísico, o ácido glicoeptônico, o ácido D-glicônico, o ácido D-glicorônico, o ácido L-glutâmico, o ácido α -oxo-glutárico, o ácido glicólico, o ácido hipúrico, o ácido bromídrico, o ácido clorídrico, o ácido (+)-L-láctico, o ácido ($\pm$)-DL-láctico, o ácido lactobiônico, o ácido maléico, o ácido (-)-L-málico, o ácido malônico, o ácido ($\pm$)-DL-mandélico, o ácido metanossulfônico, o ácido naftaleno-2-sulfônico, o ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, o ácido 1-hidróxi-2-naftóico, o ácido nicotínico, o ácido nítrico, o ácido oléico, o ácido orótico, o ácido oxálico, o ácido palmítrico, o ácido pamóico, o ácido fosfórico, o ácido L-pirolglutâmico, o ácido salicílico, o ácido 4-amino-salicílico, o ácido sebáico, o ácido esteárico, o ácido succínico, o ácido sulfúrico, o ácido tânico, o ácido (+)-L-tartárico, o ácido tiociânico, o
20 ácido p-toluenossulfônico e o ácido undecilênico; e

as bases que incluem a amônia, a L-arginina, a benetamina, a benzatina, o hidróxido de cálcio, a colina, o deanol, a dietanolamina, a dietilamina, o 2-(dietilamino)-etanol, a etanolamina, a etilenodiamina, a N-metil-glucamina, a hidrabamina, o 1H-imidazol, a L-lisina, o hidróxido de
30 magnésio, a 4-(2-hidroxietil)-morfolina, a piperazina, o hidróxido de potássio, a 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, a amina secundária, o hidróxido de sódio, a trietanolamina, a trometamina e o hidróxido de zinco.

Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação dos compostos de fórmula (I), onde R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila (preferivelmente isopropila) e C_{3-8} cicloalquila (preferivelmente ciclopropila ou ciclobutila); n é 1; R^2 e R^3 são, cada um, hidrogênio; R^4 é $-(CH_2)-Q$; e Q é uma heterociclila ligada ao N, de 5 a 6 membros, onde, além do nitrogênio que se liga ao N, a heterociclila pode opcionalmente conter entre 1 e 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S e NH.

Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação dos compostos de fórmula (I), onde:

- (a) n é 1;
- (b) R^1 é C_{1-10} alquila (preferivelmente ramificada);
- (c) R^1 é C_{3-5} alquila ramificada;
- (d) um de R^2 , R^3 e R^4 é G; (preferivelmente um de R^3 e R^4 é G)
- (e) R^4 é G;
- (f) L é $-(CH_2)_m-$ não-ramificado, onde m é um número inteiro de 1 a 4;
- (g) L é $-CH_2-$;
- (h) Q é uma heterociclila contendo nitrogênio, ligada ao N, saturada;
- (i) Q é piperidinila, diazepanila, azepanila, deca-hidroisoquinolin-2-ila, piperazinila, pirrolinila, pirrolidinila, tiomorfolinila, ou morfolinila substituída ou não-substituída;
- (j) Q é diazepanila, azepanila, morfolinila, deca-hidroisoquinolin-2-ila, piperidinila, ou pirrolidinila não-substituída;
- (k) Q substituído é selecionado a partir de N- $(C_{1-6}$ alquil) piperazinila, N-fenil-piperazinila, 1,3,8-triaza-espiro{4.5}decila, e 1,4-dioxa-8-aza-espiro{4.5}decila;
- (l) Q é um radical monovalente de uma amina selecionada a partir de aziridina, 1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano, tiazolidina, 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro{4.5}decan-4-ona, dietilamida do ácido piperidina-3-carboxílico, 1,2,3,4,5,6-hexa-hidro-{2,3'}bipiridinila, 4-(3-trifluorometil-fenil)-pipe-

razina, 2-piperazin-1-il-pirimidina, amida do ácido piperidina-4-carboxílico, metil-(2-piridin-2-il-etil)-amina, {2-(3,4-dimetóxi-fenil)-etil}-metil-amina, tiomorfolinila, alil-ciclopentil-amina, {2-(1H-indol-3-il)-etil}-metil-amina, 1-piperidin-4-il-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona, 2-(piperidin-4-ilóxi)-pirimidina, piperidin-4-il-piridin-2-il-amina, fenilamina, e piridin-2-ilamina;

(m) Q é selecionado a partir de diazepanila, azepanila, morfolinila, piperidinila, e pirrolidinila, opcionalmente substituído com entre 1 e 3 substituintes independentemente selecionados a partir de hidróxi, halo, carboxamida, C₁₋₆ alquila, heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros, -N(C₁₋₆ alquil)(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -NH(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -O(heterociclila de 5-9 ou 6-9 membros), (heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros)C₁₋₃ alquilenos, C₁₋₆ alcóxi, (C₃₋₆ cicloalquil)-O-, fenila, (fenil)C₁₋₃ alquilenos, e (fenil)C₁₋₃ alquilenos-O-, onde cada um dos grupos heterociclila, fenila, e alquila acima mencionados pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de trifluorometila, metóxi, halo, nitro, ciano, hidróxi, e C₁₋₃ alquila;

(n) Q é substituído com um substituinte compreendendo um grupo heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros selecionado a partir de: piridila, pirimidila, furila, tiofurila, imidazolila, (imidazolil)C₁₋₆ alquilenos, oxazolila, tiazolila, 2,3-di-idro-indolila, benzimidazolila, 2-oxobenzimidazolila, (tetrazolil)C₁₋₆ alquilenos, tetrazolila, (triazolil)C₁₋₆ alquilenos, triazolila, (pirrolil)C₁₋₆ alquilenos, pirrolidinila, e pirrolila;

(o) Q é piperidinila;

(p) R⁸ é hidrogênio;

(q) R⁹ é C₁₋₆ alquila;

(r) R⁹ é fenila não-substituída ou substituída;

(s) R⁸ e R⁹ independentemente são C₁₋₆ alquila;

(t) R⁸ e R⁹ são metila;

(u) R⁸ e R⁹ são etila;

(v) R⁹ é selecionado a partir de fenila ou heterociclila aromática de 5-9 membros, onde a dita fenila ou heterociclila aromática é opcional-

mente substituída com 1-3 substituintes selecionados a partir de metóxi, hidróxi, halo, nitro, ciano, trifluorometila, e C₁₋₃ alquila;

(w) R⁹ é selecionado a partir de fenila, piridila, pirimidila, furila, tiofurila, imidazolila, (imidazolil)C₁₋₆ alquilenos, oxazolila, tiazolila, 2,3-di-idro-indolila, benzimidazolila, 2-oxobenzimidazolila, (tetrazolil)C₁₋₆ alquilenos, tetrazolila, (triazolil)C₁₋₆ alquilenos, triazolila, (pirrolil)C₁₋₆ alquilenos, pirrolidina, e pirrolila substituídas ou não-substituídas;

(x) R⁹ é piridila substituída ou não-substituída;

(y) X é O; e

10 (z) as combinações de (a) até (z) acima mencionados.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação dos compostos de fórmula (I), selecionados a partir do grupo que consiste em:

- (4-[[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- 15 Dicloridrato de (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperazin-1-il)-metanona;
- (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
- (4-Butil-piperazin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
- (4-Butil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- 20 (4-Butil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
- (4-Butil-piperazin-1-il)-{4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-metanona;
- (4-Ciclo-hexil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-dietilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- Dicloridrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- 25 Dicloridrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-[(2-metóxi-etil)-propil-amino]-metil)-fenil)-metanona;
- 30 nona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-fenilaminometil-fenil)-metanona;

- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- 5 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(2-metóxi-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-metanona;
- 10 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(2-metóxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;
- 15 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;
- 20 Dicloridrato de (4-metil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-metil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-sec-butil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- 25 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-fenilaminometil-fenil)-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-sec-butil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
- 30 {3-(4-Benzil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona;
 Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

- Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-fenilaminometil-fenil}-metanona;
- {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-piperidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;
- {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;
- 5 Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
- {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-(deca-hidro-isoquinolin-2-ilmetil)-fenil}-metanona;
- Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-((4-trifluorometil-fenilamino)-metil)-fenil}-metanona;
- 10 {4-(1-Metil-heptil)-piperazin-1-il}-{4-morfolin-4-ilmetil-fenil}-metanona;
- {4-(1-Metil-heptil)-piperazin-1-il}-{4-piperidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;
- Dicloridrato de {4-(benzilamino-metil)-fenil}-{4-isopropil-piperazin-1-il}-metanona;
- 15 {4-(Benzilamino-metil)-fenil}-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
- Dicloridrato de {4-((5-cloro-piridin-2-ilamino)-metil)-fenil}-{4-isopropil-piperazin-1-il}-metanona;
- (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- 20 na; e
- (4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.
- De preferência, os processos da presente invenção são dirigidos à preparação dos compostos selecionados a partir do grupo que consiste em:
- 25 (4-[[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- Dicloridrato de (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperazin-1-il)-metanona;
- (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
- 30 (4-Butil-piperazin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
- (4-Butil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-Butil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

- (4-Ciclo-hexil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-dietilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
 Dicloridrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- 5 Dicloridrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-[(2-metóxi-etil)-propil-amino]-metil}-fenil)-metanona;
- 10 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-fenilaminometil-fenil)-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- 15 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-(4-isopropil-piperazin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(2-metóxi-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;
- 20 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(2-metóxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;
- 25 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;
 Dicloridrato de (4-metil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-metil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
- 30 Dicloridrato de (4-sec-butil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-fenilaminometil-fenil)-metanona;

- (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-sec-butil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
- 5 Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
- 10 {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-(deca-hidro-isoquinolin-2-ilmetil)-fenil}-metanona;
 Dicloridrato de {4-(benzilamino-metil)-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- 15 {4-(Benzilamino-metil)-fenil}-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
 Dicloridrato de {4-[(5-cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
 (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- 20 na; e
 (4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.
- De preferência, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação de um composto de fórmula (I) selecionado a partir do grupo que consiste em:
- 25 (4-[[Etil-(2-metóxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
 Dicloridrato de (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
 (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperazin-1-il)-metanona;
 (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
- 30 (4-Butil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-Ciclo-hexil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-dietilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;

- Dicloridrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
- Dicloridrato de (4-dimetilaminometil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
- 5 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-[(2-metóxi-etil)-propil-amino]-metil)-fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- 10 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(2-metóxi-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-metanona;
- 15 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-{4-[(2-metóxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;
- (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-sec-butil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- 20 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- 25 {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
- {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il}-{4-(deca-hidro-isoquinolin-2-ilmetil)-fenil}-metanona;
- 30 Dicloridrato de {4-(benzilamino-metil)-fenil}-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;

{4-(Benzilamino-metil)-fenil}-{4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il}-metanona;
 (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona; e

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

Mais preferivelmente, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação de um composto de fórmula (I), selecionado a partir do grupo que consiste em:

Dicloridrato de (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
 10 (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperazin-1-il)-metanona;
 (4-Ciclo-hexil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 15 na;
 Dicloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 20 (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 25 (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Dicloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona; e
 (4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

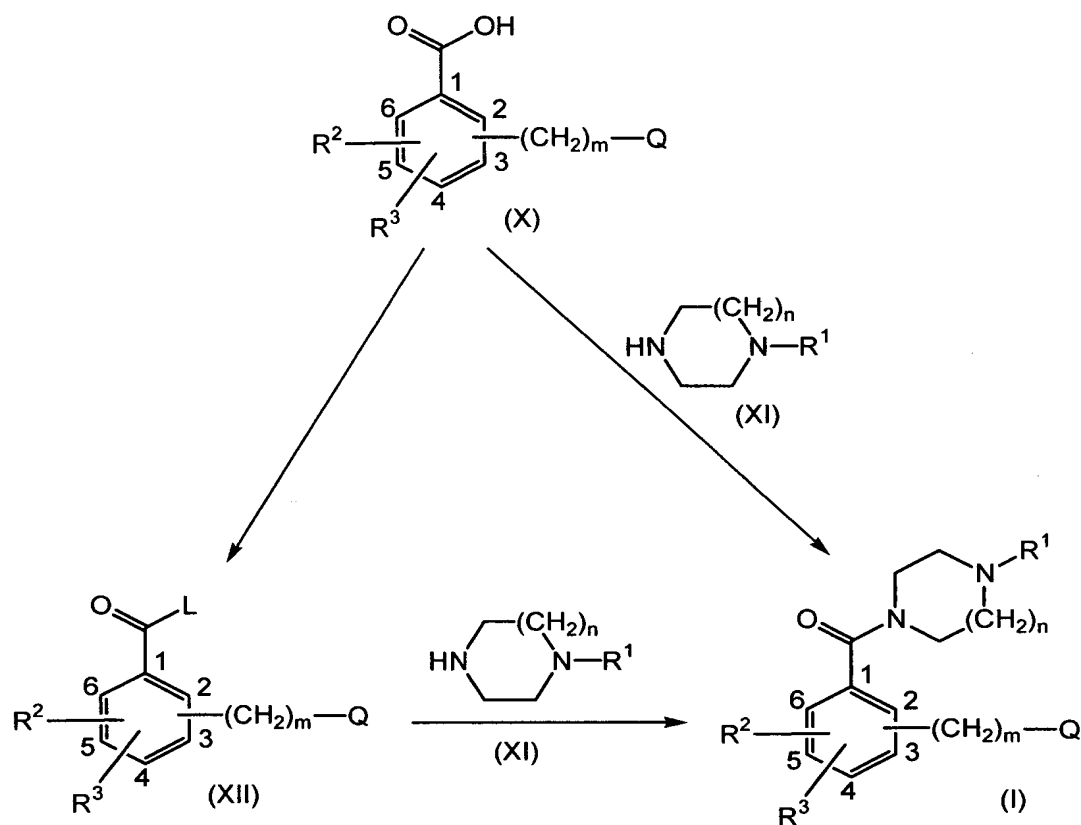
Mais preferivelmente ainda, a presente invenção é dirigida aos
 30 processos para a preparação de um composto de fórmula (I), selecionado a partir do grupo que consiste em:
 (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperazin-1-il)-metanona;

- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-sec-Butil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- 5 {4-(1-Etil-propil)-piperazin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-sec-butil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de {4-(1-etil-propil)-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- 10 (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
- Dicloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona; e
- (4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

- Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida aos
- 15 processos para a preparação dos compostos de fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde R^1 é cicloalquila, preferivelmente a ciclopropila. Em uma outra modalidade, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação dos compostos de fórmula (I), ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, onde R^1 é uma alquila ramificada, preferivelmente a isopropila.
 - 20

- Em uma modalidade da presente invenção, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação de um composto selecionado a partir do grupo que consiste no composto de fórmula (Ia), no composto de fórmula (Ib) e nos seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em uma outra
- 25 modalidade, a presente invenção é dirigida aos processos para a preparação do composto selecionado a partir do grupo que consiste no composto de fórmula (Ia), no sal de dicloridrato do composto de fórmula (Ia), no composto de fórmula (Ib) e no sal de monossuccinato do composto de fórmula (Ib).

- A presente invenção é dirigida a um processo para a preparação
- 30 dos compostos de (I), conforme resumido no Esquema 1, abaixo.



Esquema 1

Assim sendo, um composto de fórmula (X) adequadamente substituído, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto de fórmula (XI) adequadamente substituído, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos; onde o composto de fórmula (XI) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,95 a cerca de 1,25 equivalente molar, ou qualquer faixa neste sentido, mais preferivelmente cerca de 1,1 equivalente molar;

na presença de um agente de acoplamento de peptídeo adequadamente selecionado, tal como HOBt/EDAC, ECF, IBCF, CDI, HATU, HBTU, TBTU, DCC, e similares, preferivelmente HOBt/EDAC; onde o agente de acoplamento está presente em uma quantidade na faixa de cerca de uma quantidade catalítica até cerca de 1 equivalente molar (em relação à quantidade molar do composto de fórmula (X)), ou qualquer faixa neste sentido, de preferência, cerca de 1 equivalente molar;

em um solvente orgânico ou sua mistura, tal como tolueno,

acetonitrila, acetato de etila, DMF, THF, cloreto de metileno, e similares, preferivelmente uma mistura de tolueno e acetonitrila, em uma razão de cerca de 4:1 volume:volume;

para produzir o composto de fórmula (I) correspondente.

5 Alternativamente, o composto de fórmula (X) é ativado de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto de fórmula (XII) correspondente, onde L é um grupo abandonador adequado, tal como cloro, bromo, -OC(O)-O-C₁₋₄alquila, imidazolida, e similares, preferivelmente o cloro. Por exemplo, onde o grupo abandonador for o cloro, o composto de
10 fórmula (X) é ativado por reação com uma fonte de cloro adequadamente selecionada, tal como o cloreto de tionila, o cloreto de oxalila, e similares.

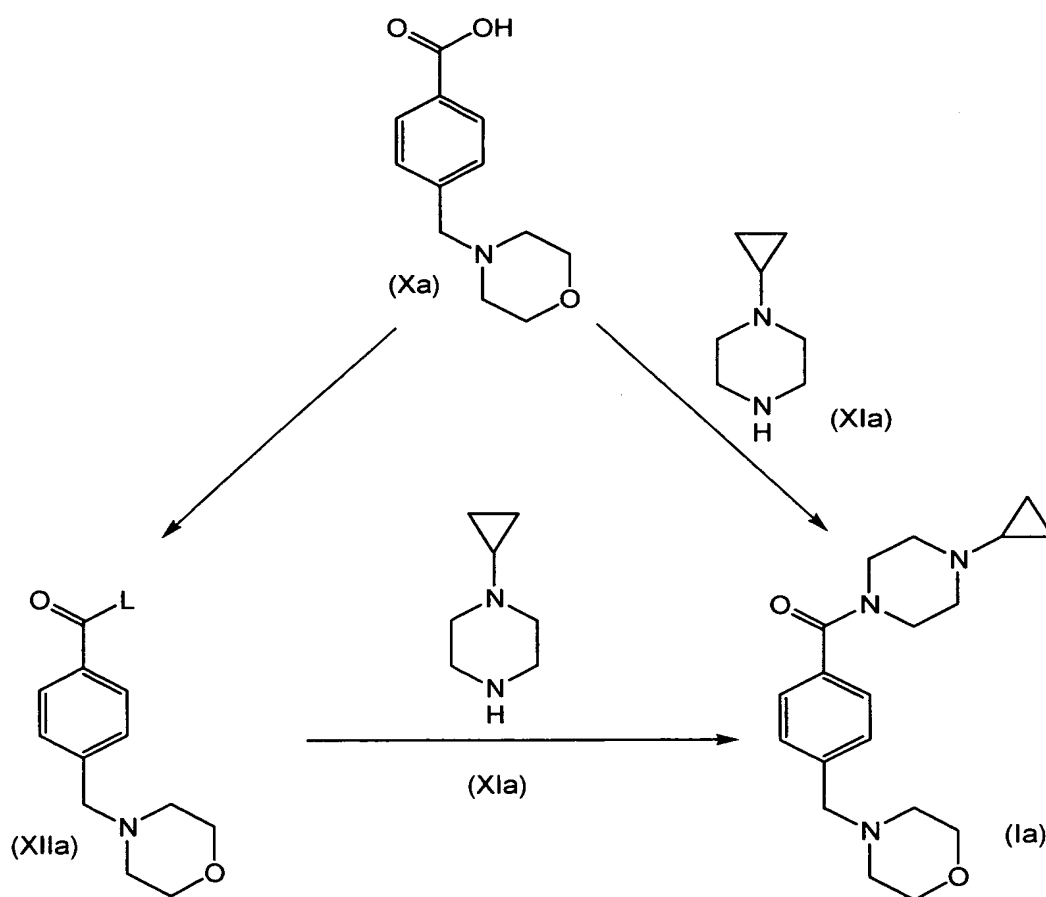
O composto de fórmula (XII) é reagido com um composto de fórmula (XI) adequadamente substituído, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos; onde o composto de fórmula
15 (XI) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 3 equivalentes molares, ou qualquer faixa neste sentido, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 1,2 equivalente molar; na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária, adequadamente selecionada, tal como TEA, NaOH, Na₂CO₃, e similar, preferivelmente uma base
20 inorgânica, mais preferivelmente uma mistura de NaOH e Na₂CO₃ em uma razão molar de 1:1; onde a base orgânica ou inorgânica terciária está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 4 a cerca de 10 equivalentes molares, ou qualquer faixa neste sentido, mais preferivelmente, em uma quantidade na faixa de cerca de 4 a cerca de 6
25 equivalentes molares; em um solvente ou sua mistura, tal como tolueno, diclorometano, THF, água, e similares, preferivelmente uma mistura de tolueno e água, onde a razão molar de tolueno para água está preferivelmente na faixa de cerca de 2:1 a cerca de 1:2; para produzir o composto de fórmula (I) correspondente.

30 O composto de fórmula (I) pode ser opcionalmente isolado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de filtração, evaporação de solvente, destilação, e similares. O composto de fórmula (I)

pode ser adicional e opcionalmente purificado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de recristalização, cromatografia em coluna, e similares.

Alternativamente, o composto de fórmula (I) pode ser reagido com um ácido adequadamente selecionado, para produzir o sal de adição de ácido correspondente, sal este que pode ser isolado e/ou purificado de acordo com métodos conhecidos.

Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida a um processo para a preparação do composto de fórmula (Ia), conforme descrito em mais detalhe no Esquema 2 abaixo.



Esquema 2

Assim sendo, um composto de fórmula (Xa) adequadamente substituído, também conhecido como ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzóico, um composto conhecido, é reagido com um composto de fórmula (XIa) adequadamente substituído, também conhecido como 1-ciclopropil-piperazina, um

composto conhecido; onde o composto de fórmula (XIa) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,95 a cerca de 1,25 equivalente molar, mais preferivelmente cerca de 1,1 equivalente molar;

na presença de um agente de acoplamento de peptídeo
5 adequadamente selecionado, tal como HOBt/EDAC, ECF, IBCF, CDI, HATU, HBTU, TBTU, DCC, e similares, preferivelmente HOBt/EDAC; onde o agente de acoplamento está presente em uma quantidade na faixa de cerca de uma quantidade catalítica até cerca de 1 equivalente molar (em relação à quantidade molar do composto de fórmula (X)), de preferência, cerca de 1
10 equivalente molar;

em um solvente orgânico ou sua mistura, tal como tolueno, acetonitrila, acetato de etila, DMF, THF, cloreto de metileno, e similares, preferivelmente uma mistura de tolueno e acetonitrila, em uma razão de cerca de 4:1 volume:volume;

15 para produzir o composto de fórmula (Ia) correspondente.

Alternativamente, o composto de fórmula (Xa) é ativado de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto de fórmula (XIIa) correspondente, onde L é um grupo abandonador adequado, tal como cloro, bromo, -OC(O)-O-C₁₋₄alquila, imidazolda, e similares, preferivelmente
20 o cloro. Por exemplo, onde o grupo abandonador for o cloro, o composto de fórmula (Xa) é ativado por reação com uma fonte de cloro adequadamente selecionada, tal como o cloreto de tionila, o cloreto de oxalila, e similares.

O composto de fórmula (XIIa) é reagido com um composto de fórmula (XIa) adequadamente substituído, um composto conhecido ou um
25 composto preparado por métodos conhecidos; onde o composto de fórmula (XIa) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 3 equivalentes molares, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 1,2 equivalente molar; na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária, adequadamente selecionada, tal como TEA, NaOH, Na₂CO₃, e
30 similar, preferivelmente uma base inorgânica, mais preferivelmente uma mistura de NaOH e Na₂CO₃ em uma razão molar de 1:1; onde a base orgânica ou inorgânica terciária está preferivelmente presente em uma

quantidade na faixa de cerca de 4 a cerca de 10 equivalentes molares, mais preferivelmente, em uma quantidade na faixa de cerca de 4 a cerca de 6 equivalentes molares; em um solvente ou sua mistura, tal como tolueno, diclorometano, THF, água, e similares, preferivelmente uma mistura de tolueno e água, onde a razão molar de tolueno para água está preferivelmente na faixa de cerca de 2:1 a cerca de 1:2; para produzir o composto de fórmula (Ia) correspondente.

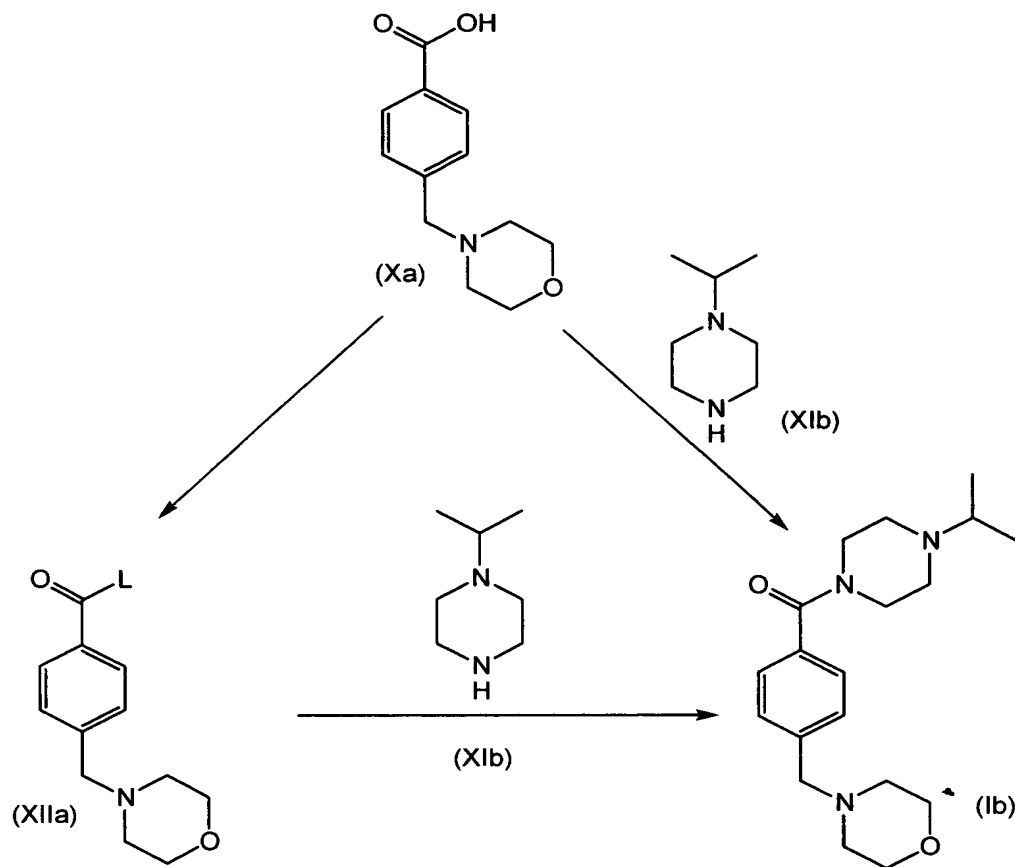
O composto de fórmula (Ia) pode ser opcionalmente isolado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de filtração, evaporação de solvente, destilação, e similares. O composto de fórmula (Ia) pode ser adicional e opcionalmente purificado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de recristalização, cromatografia em coluna, e similares. De preferência, o composto de fórmula (Ia) é isolado por evaporação de solvente e purificado por formação de sal, conforme descrito abaixo.

Alternativamente, o composto de fórmula (Ia) é reagido com um ácido adequadamente selecionado, para produzir o sal de adição de ácido correspondente. De preferência, o composto de fórmula (Ia) é reagido com o ácido HCl, em um solvente orgânico, preferivelmente em um álcool, tal como o acetato de etila, o THF, a dioxana, o acetato de dietila, o IPA, o etanol, e similares, preferivelmente, o composto de fórmula (Ia) é reagido com o HCl a 5/6N em IPA, para produzir o sal de adição de ácido correspondente. Alguém versado na técnica reconhecerá que, para o composto de fórmula (Ia) reagido com HCl a 5/6N, o sal de adição de ácido correspondente é um sal de dicloridrato. Mais especificamente, o processo produz o sal de dicloridrato, cristalino.

O sal de dicloridrato cristalino do composto de fórmula (Ia) é adicional e opcionalmente isolado e/ou purificado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, isolado através de filtração, evaporação de solvente, e similares, e purificado por recristalização, cromatografia em coluna, e similares. De preferência, o sal de dicloridrato do composto de fórmula (Ia) é purificado por recristalização a partir de uma mistura de etanol

e água, em uma razão de 90L:15L.

Em uma outra modalidade, a presente invenção é dirigida a um processo para a preparação do composto de fórmula (Ib), conforme descrito em mais detalhe no Esquema 3, abaixo.



Esquema 3

5 Assim sendo, um composto de fórmula (Xb) adequadamente substituído, também conhecido como ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzóico, um composto conhecido, é reagido com um composto de fórmula (XIb) adequadamente substituído, também conhecido como 1-isopropil-piperazina, um composto conhecido; onde o composto de fórmula (XIa) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 0,95 a cerca

10 de 1,25 equivalente molar, mais preferivelmente cerca de 1,1 equivalente molar;

na presença de um agente de acoplamento de peptídeo adequadamente selecionado, tal como HOBt/EDAC, ECF, IBCF, CDI, HATU,

HBTU, TBTU, DCC, e similares, preferivelmente HOBt/EDAC; onde o agente de acoplamento está presente em uma quantidade na faixa de cerca de uma quantidade catalítica até cerca de 1 equivalente molar (em relação à quantidade molar do composto de fórmula (X)), de preferência, cerca de 1
5 equivalente molar;

em um solvente orgânico ou sua mistura, tal como tolueno, acetonitrila, acetato de etila, DMF, THF, cloreto de metileno, e similares, preferivelmente uma mistura de tolueno e acetonitrila, em uma razão de cerca de 4:1 volume:volume;

10 para produzir o composto de fórmula (Ib) correspondente.

Alternativamente, o composto de fórmula (Xb) é ativado de acordo com métodos conhecidos, para produzir o composto de fórmula (XII) correspondente, onde L é um grupo abandonador adequado, tal como cloro, bromo, -OC(O)-O-C₁₋₄alquila, imidazolida, e similares, preferivelmente o
15 cloro. Por exemplo, onde o grupo abandonador for o cloro, o composto de fórmula (Xb) é ativado por reação com uma fonte de cloro adequadamente selecionada, tal como o cloreto de tionila, o cloreto de oxalila, e similares.

O composto de fórmula (XIb) é reagido com um composto de fórmula (Xlb) adequadamente substituído, um composto conhecido ou um
20 composto preparado por métodos conhecidos; onde o composto de fórmula (Xlb) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 3 equivalentes molares, preferivelmente de cerca de 1 a cerca de 1,2 equivalente molar; na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária, adequadamente selecionada, tal como TEA, NaOH, Na₂CO₃, e
25 similar, preferivelmente uma base inorgânica, mais preferivelmente uma mistura de NaOH e Na₂CO₃ em uma razão molar de 1:1; onde a base orgânica ou inorgânica terciária está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 4 a cerca de 10 equivalentes molares, mais preferivelmente, em uma quantidade na faixa de cerca de 4 a cerca de 6
30 equivalentes molares; em um solvente ou sua mistura, tal como tolueno, diclorometano, THF, água, e similares, preferivelmente uma mistura de tolueno e água, onde a razão molar de tolueno para água está preferivel-

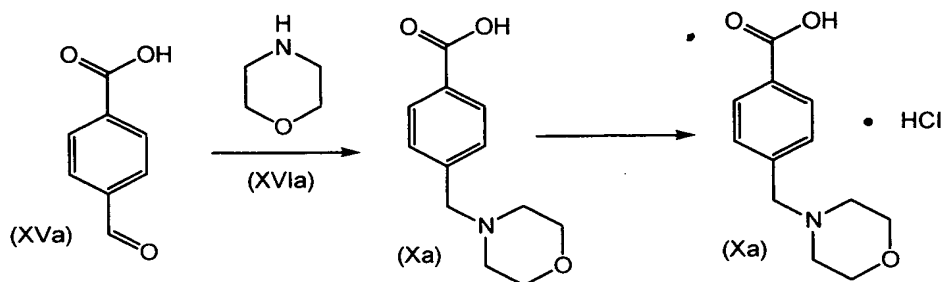
mente na faixa de cerca de 2:1 a cerca de 1:2; para produzir o composto de fórmula (Ib) correspondente.

O composto de fórmula (Ib) pode ser opcionalmente isolado e/ou purificado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de filtração, evaporação de solvente, destilação, cromatografia em coluna, recristalização, e similares. De preferência, o composto de fórmula (Ib) é isolado por evaporação de solvente e purificação por formação de sal, conforme descrito neste documento.

Alternativamente, o composto de fórmula (Ib) é reagido com um ácido adequadamente selecionado, para produzir o sal de adição de ácido correspondente. De preferência, o composto de fórmula (Ib) é reagido com o ácido succínico, em um solvente orgânico, tal como o THF, o tolueno, a acetonitrila, e similares, preferivelmente em um solvente orgânico no qual o ácido succínico seja solúvel, mais preferivelmente em THF, para produzir o sal de adição de monossuccinato correspondente.

O sal de monossuccinato do composto de fórmula (Ib) é adicional e opcionalmente isolado e/ou purificado de acordo com métodos conhecidos. De preferência, o sal de monossuccinato do composto de fórmula (Ib) é purificado por recristalização a partir de um solvente adequado, tal como o etanol absoluto, o metanol, o álcool isopropílico, a acetonitrila, e similares, preferivelmente a partir de etanol absoluto.

Os compostos de fórmula (X) são compostos conhecidos ou compostos que podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos. Como um exemplo, o Esquema 4 abaixo resume um processo para a preparação do composto de fórmula (Xa).



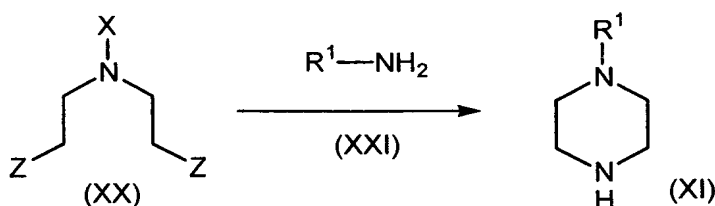
Esquema 4

Assim sendo, um composto de fórmula (XVa) adequadamente

substituído, também conhecido como ácido 4-formil-benzóico, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto de fórmula (XVIa) adequadamente substituído, também conhecido como morfolina, um composto conhecido; onde o composto de fórmula (XVIa) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes molares, ou qualquer faixa neste sentido, mais preferivelmente, o composto de fórmula (XVIa) está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1,5 a cerca de 2,5 equivalentes molares, mais preferivelmente ainda, o composto de fórmula (XVIa) está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente molar; na presença de um agente redutor, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoboro-hidreto de sódio, e similares, preferivelmente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; onde o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, ou qualquer faixa neste sentido, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; em um solvente orgânico, tal como THF, tolueno, acetonitrila, e similares, preferivelmente, THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (Xa). De preferência, o composto de fórmula (Xa) não é isolado.

O composto de fórmula (Xa) é reagido com um ácido adequadamente selecionado, tal como o HCl, conforme mostrado acima, de acordo com métodos conhecidos, para produzir o sal de adição de ácido correspondente do composto de fórmula (Xa). O composto de fórmula (Xa) e/ou o sal de adição de ácido correspondente do composto de fórmula (Xa) podem ser adicional e opcionalmente isolados e/ou purificados de acordo com métodos conhecidos, tais como filtração, evaporação de solvente, destilação, cromatografia em coluna, recristalização, e similares.

A presente invenção é adicionalmente dirigida a um processo para a preparação do composto de fórmula (XI), conforme resumido em mais detalhe no Esquema 5 abaixo.



Esquema 5

Desse modo, um composto de fórmula (XX) adequadamente substituído, onde X é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio adequadamente selecionado, tal como -C(O)-CF₃, acetila, benzoíla, BOC, Cbz, e similar, preferivelmente, X é hidrogênio ou -C(O)-CF₃; e onde Z é selecionado a partir de grupos abandonadores adequados, tais como -OMs, -O-SO₂-OH, -OTf, -OTs, e similares, e onde ambos os substituintes Z são iguais, preferivelmente cada Z é -OMs, um composto conhecido ou um composto preparado de acordo com métodos conhecidos; é reagido com um composto de fórmula (XXI), um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos; onde o composto de fórmula (XXI) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes molares; ou qualquer faixa neste sentido, em um solvente orgânico, tal como o THF, o tolueno, a DMF, o 2-metil-THF, a acetonitrila, e similar, preferivelmente o THF; para produzir o composto de fórmula (XI) correspondente.

Alternativamente, quando X for hidrogênio, o composto de fórmula (XX) é reagido com o composto de fórmula (XXI) como o seu sal adicional de ácido correspondente, preferivelmente como o seu sal de monossulfato correspondente. Desse modo, o sal de adição de ácido do composto de fórmula (XX), onde X é hidrogênio, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto de fórmula (XXI), um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos; onde o composto de fórmula (XXI) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 4 equivalentes molares, ou qualquer faixa neste sentido, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes molares; em água; para produzir o composto de fórmula (XI) correspondente.

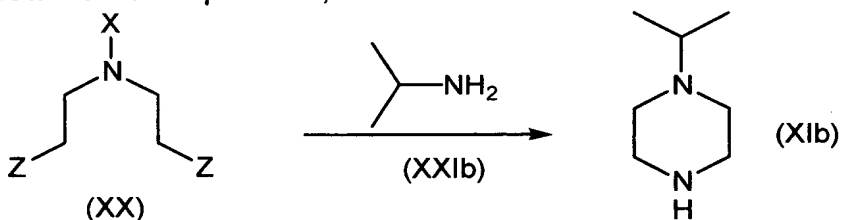
O composto de fórmula (XI) pode ser adicionalmente isolado de

—

de fórmula (XX), onde X é hidrogênio, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto de fórmula (XXIa), também conhecido como ciclopropilamina, um composto conhecido, onde o composto de fórmula (XXIa) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 4 equivalentes mola-
res, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes mola-
res; em água; para produzir o composto de fórmula (XIa) correspondente.

O composto de fórmula (XIa) pode ser adicionalmente isolado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de filtração, evaporação de solvente, destilações, e similares; e/ou opcional e adicionalmente purificado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de cromatografia em coluna, recristalização, e similares. De preferência, o composto de fórmula (XIa) é isolado por destilação.

Em uma modalidade, a presente invenção é dirigida a um processo para a preparação do composto de fórmula (XIb), conforme descrito em mais detalhe no Esquema 7, abaixo.



Esquema 7

Desse modo, um composto de fórmula (XX) adequadamente substituído, onde X é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio adequadamente selecionado, tal como -C(O)-CF₃, acetila, benzoila, BOC, Cbz, e similar, preferivelmente, X é hidrogênio ou -C(O)-CF₃; e onde Z é selecionado a partir de grupos abandonadores adequados, tais como -OMs, -O-SO₂-OH, -OTf, -OTs, e similares, e onde ambos os substituintes Z são iguais, preferivelmente cada Z é -OMs, um composto conhecido ou um composto preparado de acordo com métodos conhecidos;

é reagido com um composto de fórmula (XXIb), também conhecido como isopropilamina, um composto conhecido; onde o composto de

fórmula (XXIb) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes molares; em um solvente orgânico, tal como o THF, o tolueno, a DMF, o 2-metil-THF, a acetonitrila, e similar, preferivelmente o THF; para produzir o composto de fórmula (XIb) correspondente.

Alternativamente, quando X for hidrogênio, o composto de fórmula (XX) é reagido com o composto de fórmula (XXIb) como o seu sal adicional de ácido correspondente, preferivelmente como o seu sal de monossulfato correspondente. Desse modo, o sal de adição de ácido do composto de fórmula (XX), onde X é hidrogênio, um composto conhecido ou um composto preparado por métodos conhecidos, é reagido com um composto de fórmula (XXIb), também conhecido como isopropilamina, um composto conhecido; onde o composto de fórmula (XXI) está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 4 equivalentes molares, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes molares; em água; para produzir o composto de fórmula (XI) correspondente.

O composto de fórmula (XIb) pode ser adicionalmente isolado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de filtração, evaporação de solvente, destilações, e similares; e/ou opcional e adicionalmente purificado de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, através de cromatografia em coluna, recristalização, e similares.

Alguém versado na técnica reconhecerá que, nas reações como descritas nos Esquemas 5, 6 e 7 acima, os compostos de fórmula (XXI), (XXIa) ou (XXIb), respectivamente, estão atuando tanto como um reagente quanto como uma base. Os compostos de fórmula (XXI); (XXIa) ou (XXIb), respectivamente, e onde apropriado, pode também atuar como um solvente.

Alguém versado na técnica reconhecerá adicionalmente que a reação do composto de fórmula (XX) com o composto de fórmula (XXI) pode alternativamente ser realizada na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária, adicional, tal como TEA, DIPEA, piridina, carbonato de potássio, carbonato de cézio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxi-

do de potássio, e similares, e o uso da dita base adicional permite o uso de uma quantidade molar menor do composto de fórmula (XXI), do que no caso onde não for adicionada nenhuma base adicional. Por exemplo, onde for usado 1 equivalente molar da base orgânica ou inorgânica terciária, adicional, então é necessário cerca de 1 equivalente molar menos do composto de fórmula (XXI).

A presente invenção adicionalmente compreende composições farmacêuticas contendo um ou mais compostos de fórmula (I) com um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas contendo um ou mais dos compostos da invenção, descritos neste documento como o ingrediente ativo, podem ser preparadas misturando-se intimamente o composto ou os compostos com um veículo farmacêutico, de acordo com técnicas de combinação farmacêutica convencionais. O veículo pode adotar uma ampla variedade de formas, dependendo da rota de administração desejada (por exemplo, oral, parenteral). Assim, para as preparações orais líquidas, tais como as suspensões, os elixires e as soluções, os veículos e os aditivos adequados incluem a água, os glicóis, os óleos, os álcoois, os agentes aromatizantes, os conservantes, os estabilizantes, os agentes corantes e similares; para as preparações orais sólidas, tais como os pós, as cápsulas e os comprimidos, os veículos e os aditivos adequados incluem os amidos, os açúcares, os diluentes, os agentes de granulação, os lubrificantes, os aglutinantes, os agentes desintegrantes e similares. As preparações orais sólidas podem também ser revestidas com substâncias tais como açúcares ou ser revestidas entéricas de modo a modular o local principal de absorção. Para a administração parenteral, o veículo normalmente consistirá em água estéril e podem ser adicionados outros ingredientes para aumentar a solubilidade ou a conservação. As suspensões ou as soluções injetáveis podem também ser preparadas utilizando veículos aquosos juntamente com aditivos apropriados.

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, um ou mais compostos da presente invenção, como o ingrediente ativo, são intimamente misturados com um veículo farmacêutico, de acordo com as

técnicas convencionais de combinação farmacêutica, veículo este que pode adotar uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para a administração, por exemplo, oral ou parenteral, tal como intramuscular. Na preparação das composições na forma de dosagem oral, podem ser empregados quaisquer dos meios farmacêuticos usuais. Assim, para as preparações orais líquidas, tais como, por exemplo, as suspensões, os elixires e as soluções, os veículos e os aditivos adequados incluem a água, os glicóis, os óleos, os álcoois, os agentes aromatizantes, os conservantes, os agentes corantes e similares; para as preparações orais sólidas, tais como, por exemplo, os pós, as cápsulas, "caplets", "gelcaps" e os comprimidos, os veículos e os aditivos adequados incluem os amidos, os açúcares, os diluentes, os agentes de granulação, os lubrificantes, os aglutinantes, os agentes desintegrantes e similares. Por causa de sua facilidade na administração, os comprimidos e as cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso são obviamente empregados veículos farmacêuticos sólidos. Se desejado, os comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos entéricos por técnicas padrões. Para as parenterais, o veículo normalmente compreenderá a água estéril, embora outros ingredientes, por exemplo, para propósitos tais como auxiliar a solubilidade ou para conservação, possam ser incluídos. As suspensões injetáveis podem também ser preparadas, em cujo caso podem ser empregados veículos líquidos, agentes de suspensão e similares apropriados. As composições farmacêuticas neste documento conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá cheia, e similar, uma quantidade do ingrediente ativo, necessária para distribuir uma dose efetiva, conforme descrito acima.

Antecipa-se que a dose diária (quer seja administrada como uma única dose, quer seja como doses divididas) estará na faixa de 0,01 a 1000 mg por dia, mais normalmente de 1 a 500 mg por dia, e mais normalmente ainda de 10 a 200 mg por dia. Expressa como dosagem por unidade de peso do corpo, uma dose típica será esperada ser entre 0,0001 mg/kg e 15 mg/kg, especialmente entre 0,01 mg/kg e 7 mg/kg, e mais especialmente ainda en-

tre 0,15 mg/kg e 2,5 mg/kg.

As dosagens, entretanto, podem ser variadas, dependendo da exigência dos pacientes, da gravidade da condição que está sendo tratada e do composto que está sendo empregado. O uso da administração diária ou da dosagem pós-periódica pode ser empregado.

De preferência, estas composições estão nas formas de dosagens de unidades a partir de tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, aerossol dosado ou sprays líquidos, gotas, ampolas, dispositivos autoinjetores ou supositórios; para a administração oral parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para a administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para a administração uma vez por semana ou uma vez mensalmente; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para proporcionar uma preparação de depósito para a injeção intramuscular. Para a preparação de composições sólidas, tais como os comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, os ingredientes convencionais para a formação de comprimidos, tais como o amido de milho, a lactose, a sacarose, o sorbitol, o talco, o ácido esteárico, o estearato de magnésio, o fosfato de dicálcio ou as gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, a água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável. Quando se referindo a estas composições de pré-formulação como homogêneas, pretende-se que o ingrediente ativo esteja distribuído uniformemente por toda a composição, de modo que a composição possa ser prontamente subdividida em formas de dosagens igualmente efetivas, tais como os comprimidos, as pílulas e as cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagens de unidades do tipo descrito acima, contendo de 0,1 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Os comprimidos ou as pílulas da nova composição podem ser revestidos ou, de outro modo, combinados para proporcionar uma forma de dosagem que

proporcione a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou a pílula pode compreender um componente de dosagem interno e um de dosagem externo, o último estando na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica, a qual serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou seja retardado na liberação. Pode ser usada uma variedade de materiais para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo diversos ácidos poliméricos com tais materiais como a gomalaca, o álcool cetílico e o acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais podem ser incorporadas as novas composições da presente invenção para a administração oralmente ou por injeção incluem as soluções aquosas, os xaropes adequadamente aromatizados, as suspensões aquosas ou oleosas, e as emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, tais como o óleo de caroço de algodão, o óleo de gergelim, o óleo de coco ou o óleo de amendoim, bem como os elixires e os veículos farmacêuticos similares. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados, para as suspensões aquosas, incluem as gomas sintéticas e naturais, tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrana, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

O método de tratar os distúrbios e as condições mediados por um receptor de histamina descrito na presente invenção podem também ser realizados usando uma composição farmacêutica compreendendo quaisquer dos compostos como definidos neste documento e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,1 mg e 1000 mg, preferivelmente cerca de 50 a 100 mg, do composto, e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. Os veículos incluem os excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, porém não limitados aos aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, aromatizantes, adoçantes, conservantes, corantes, e revestimentos. As composições adequadas para a administração oral incluem as formas sólidas, tais como as pílulas, os comprimidos, as pílulas

cobertas ovais com textura suave, as cápsulas (cada um incluindo as formulações de liberação imediata, liberação programada e liberação continuada), os grânulos, e os pós, e as formas líquidas, tais como as soluções, os xaropes, os elixires, as emulsões, e as suspensões. As formas úteis para a administração parenteral incluem as soluções estéreis, as emulsões e as suspensões.

Vantajosamente, os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia. Além disso, os compostos para a presente invenção podem ser administrados na forma intranasal, via uso tópico de veículos intranasais adequados, ou via emplastos de pele transdérmicos bastante conhecidos para aqueles de versado na técnica. Para ser administrada na forma de um sistema de distribuição transdérmica, a administração da dosagem, obviamente, será contínua, em vez de intermitente, por todo o regime de dosagem.

Por exemplo, para a administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco ativo pode ser combinado com um veículo inerte farmaceuticamente aceitável, não-tóxico, oral, tal como o etanol, o glicerol, a água e similar. Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes; lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes adequados podem também ser incorporados na mistura. Os aglutinantes adequados incluem, sem limitação, o amido, a gelatina, os açúcares naturais, tais como a glicose ou a beta-lactose, os adoçantes de milho, as gomas naturais e sintéticas, tais como a acácia, o tragacanto ou o oleato de sódio, o estearato de sódio, o estearato de magnésio, o benzoato de sódio, o acetato de sódio, o cloreto de sódio e similares. Os desintegrantes incluem, sem limitação, o amido, a metil celulose, o ágar, a bentonita, a goma xantana e similares.

As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersão adequadamente aromatizados, tais como as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metilcelulose e similares. Para a administração parenteral, as suspensões e as soluções estéreis são desejadas. As prepa-

rações isotônicas que geralmente contêm conservantes adequados são empregadas quando for desejada a administração intravenosa.

Para preparar uma composição farmacêutica da presente invenção, um composto de fórmula (I), como o ingrediente ativo, é intimamente
5 misturado com um veículo farmacêutico, de acordo com as técnicas convencionais de combinação farmacêutica, veículo este que pode adotar uma ampla variedade de formas, dependendo da forma de preparação desejada para a administração (por exemplo, oral ou parenteral). Os veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados são bastante conhecidos na técnica. As
10 descrições de alguns destes veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser encontradas no The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado pela American Pharmaceutical Association e pela Pharmaceutical Society of Great Britain.

Os métodos de formular as composições farmacêuticas foram
15 descritos em diversas publicações, tais como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, editado por Lieberman e col al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, editado por Avis e col; e Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, editado por Lieberman e col; publicado por Marcel Dekker, Inc.
20

Os compostos desta invenção podem ser administrados em quaisquer das composições precedentes e de acordo com os regimes de dosagens estabelecidos na técnica, sempre que o tratamento de distúrbios ou condições mediadas por um receptor de histamina for requerido.

25 As dosagens ótimas a serem administradas podem ser prontamente determinadas por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular usado, o modo de administração, a potência da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição da doença. Além disso, os fatores associados com o paciente particular que está sendo trata-
30 do, incluindo a idade do paciente, o peso, a dieta e o tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar as dosagens.

Alguém versado na técnica reconhecerá que, tanto os ensaios *in*

vito quanto *in vitro* utilizando modelos de células e/ou animais adequados, conhecidos e geralmente aceitos, são prognósticos da capacidade de um composto de teste de tratar ou prevenir um dado distúrbio.

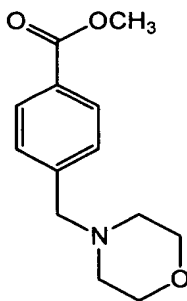
5 Alguém versado na técnica adicionalmente reconhecerá que os ensaios clínicos em seres humanos, incluindo os ensaios em seres humanos pela primeira vez, de variação da dose e de eficácia, em pacientes saudáveis e/ou naqueles que sofrem de um dado distúrbio, podem ser completados de acordo com métodos bastante conhecidos nas técnicas clínicas e médicas.

10 Os Exemplos a seguir são apresentados para auxiliar no entendimento da invenção, e não são pretendidos e não devem ser interpretados para limitar de modo algum a invenção apresentada nas reivindicações que se seguem depois.

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

Exemplo 1

20 Éster metílico do ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzóico



Um frasco com três gargalos, de 2 L, adaptado com um agitador mecânico, funil de adição, e sonda de termopar, foi carregado com o éster metílico do ácido 4-formil-benzóico (50,0 g, 0,31 mol, 1,0 eq) e o 1,2-dicloroetano (700 mL). A mistura resultante foi esfriada para 10°C. A morfoli-
 25 na (53 mL, 0,61 mol, 2,0 eq) foi então adicionada, gota a gota, durante 10 min. Após 5 min, o triacetoxiborohidreto de sódio (90 g, 0,43 mol, 1,4 eq) foi

adicionado, em porções, durante 5 min. Após agitar por 30 min, a mistura de reação foi aquecida para a temperatura ambiente. Neste ponto, foi observado um aumento de temperatura lento e constante, e um banho-maria foi usado para manter a temperatura da mistura de reação abaixo de 25°C. A

5 mistura de reação foi agitada por 22 h, na temperatura ambiente. A água/gelo (100 mL) foi adicionada à reação e a mistura de reação foi agitada por 15 min. A solução de NaOH (1,0 M em água, 400 mL) foi adicionada em diversas porções, seguida pela adição de água (250 mL). A mistura resultante foi agitada por 45 min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa

10 foi extraída com diclorometano (150 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (150 mL) e então secada sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* para produzir o composto do título como um óleo viscoso, amarelo-claro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,41 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 2,46-2,43 (m, 4H)

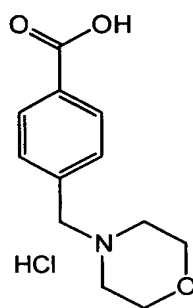
15

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃): δ 167,0, 143,4, 129,6, 129,1, 128,9, 70,0, 63,0, 53,7, 52,0

MS *m/z* (ESI⁺): 236,1 (M+H⁺).

20 Exemplo 2

Cloreto de 4-(4-carbóxi-benzil)-morfolin-4-io



Um frasco de fundo redondo de 200 mL foi carregado com o éster metílico do ácido 4-morfolin-4-ilmetil-benzóico (4,0 g, 0,017 mol, 1,0 eq). Uma solução de NaOH (2,0 g, 0,051 mol, 3,0 eq) em água foi adicionada e a

25 mistura de reação foi agitada durante a noite, na temperatura ambiente. O NaCl (5,0 g) e o HCl (6,0 M em água, 17 mL, 6,0 eq) foram então adiciona-

dos. A mistura de reação foi esfriada para 0°C e então agitada por 1 h. O sólido foi coletado por filtração, lavado com pentano e secado a 50°C, sob vácuo, para produzir o composto do título como um sólido branco.

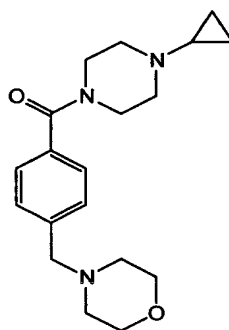
RMN-¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO): δ 13,1 (br s, 1H), 11,8 (br s, 1H),
 5 7,99 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,79 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 4,40 (s, 2H), 3,92-3,83 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H)

RMN-¹³C (126 MHz, *d*₆-DMSO): δ 167,3, 134,5, 132,2, 132,1, 130,0, 63,4, 58,8, 51,2

MS *m/z* (ESI⁺): 222,1 (*M*+H⁺).

10 Exemplo 3

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



ETAPA A: Um frasco de fundo redondo de 200 mL, adaptado com um condensador de refluxo, foi carregado com o cloreto de 4-(4-carbóxi-benzil)-morfolin-4-io (10,0 g, 0,039 mol, 1,0 eq), o tolueno (50 mL), a
 15 DMF (0,3 mL, 0,0039 mol, 0,1 eq), e o cloreto de tionila (7,1 mL, 0,097 mol, 2,5 eq), sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida para 70°C por 6 h e então esfriada para 0°C. A mistura resultante foi filtrada e o sólido lavado com pentano para produzir o cloreto de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoíla, o qual foi usado na etapa seguinte, sem purificação adicional.

20 ETAPA B: Um frasco com dois gargalos, de 250 mL, adaptado com um funil de adição e sonda de termopar, foi carregado com o dicloridrato de 1-ciclopropil-piperazina (7,1 g, 0,036 mol, 1,0 eq) e o tolueno (70 mL) e então esfriado para 0°C. A solução aquosa de NaOH (1,0 M, 70 mL, 2,0 eq) foi adicionada em uma taxa tal que a temperatura de reação não excedesse
 25 10°C. O pó de Na₂CO₃ (7,5 g, 0,071 mol, 2,0 eq) foi então adicionado à mistura de reação. O cloreto de 4-morfolin-4-ilmetil-benzoíla, preparado como

na Etapa A acima (9,8 g, 0,036 mol, 1,0 eq), foi adicionado, em porções, durante 3 minutos, ao mesmo tempo em que a temperatura da mistura de reação era mantida abaixo de 5°C. A mistura de reação foi então agitada por 2 h. A mistura de reação foi filtrada, as camadas foram separadas, a camada aquosa foi extraída com tolueno (30 mL x 2), e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura (30 mL) e secadas sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido *in vacuo* para produzir o composto do título como um óleo viscoso amarelo-claro.

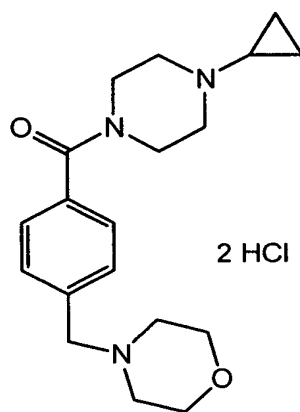
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (br s, 4H), 3,73 (br s, 2H), 3,69 (t, 4H, *J* = 4,6 Hz), 3,50 (s, 2H), 3,37 (br s, 2H), 2,67 (br s, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,43 (t, 4H, *J* = 4,2 Hz), 1,63 (ddd, 1H, *J* = 10,3, 6,7, 3,7 Hz), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,42-0,39 (br s, 2H)

RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 170,6, 140,0, 135,1, 129,5, 127,5, 67,4, 63,4, 54,0, 38,7, 6,3

MS *m/z* (ESI⁺): 330,2 (M+H⁺).

Exemplo 4

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



Um frasco com três gargalos, de 250 mL, adaptado com um agitador mecânico, funil de adição, sonda de termopar, e manta de aquecimento, foi carregado com a (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (11,0 g, 0,034 mol, 1,0 eq) e o etanol (75 mL). A solução resultante foi aquecida para 60°C. O ácido clorídrico concentrado (6,1 mL, 0,074 mol, 2,2 eq) foi então adicionado, gota a gota, durante 8 min. A mistu-

ra de reação foi então aquecida a 60°C por uns 10 min adicionais e então lentamente esfriada para 20°C durante 3 h. O sólido resultante foi coletado por filtração, enxaguado com pentano, e secado a 50°C por 3 h em um forno a vácuo, para produzir o composto do título como um sólido branco.

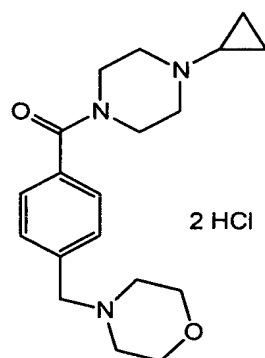
5 RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 7,64 (pseudo d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,58 (pseudo d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,44 (br s, 2H), 4,20-3,10 (m, 16H), 2,88 (ddd, 1H, *J* = 11,2, 6,6, 4,8 Hz), 1,03-0,98 (m, 4H)

RMN-¹³C (101 MHz, D₂O): δ 172,1, 135,3, 132,2, 130,9, 128,0, 64,0, 60,5, 52,6, 52,4, 51,7, 44,8, 39,7, 39,5, 3,9

10 MS *m/z* (ESI⁺): 330,0 (M+H⁺).

Exemplo 6

Sal de bis-cloridrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-metanona



Etapas A: Preparação

15 Um reator de 100 L revestido com vidro foi carregado com tolueno (45,00 kg) e agitado a ~20-25°C. Ao tolueno sob agitação foi adicionado o cloridrato de ácido 4-(4-morfolinilmetil)benzóico (6,50 kg, 93,5%, 24,04 mol), o 1-hidroxibenzotriazol mono-hidrato (2,32 kg, 15,13 mols), a 1-ciclopropilpiperazina (3,50 kg, 27,07 mols) e a acetonitrila (9,00 kg). A pasta semi-
20 fluida branco-suja resultante foi agitada sob N₂, a ~20-25°C, por 40 minutos. O cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (3,50 kg, 27,07 moles) foi adicionado, seguido por um enxágue com acetonitrila (1,20 kg). Após a adição, a mistura de reação foi agitada a ~20-25°C, durante a noite. A água (32,50 kg) e o carbonato de sódio saturado aquoso (19,50 L) foram
25 então adicionados à suspensão sob agitação. A suspensão foi agitada por

uns 30 minutos adicionais. A solução bifásica resultante foi deixada depositar. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica foi lavada com uma solução a 50% de salmoura [água (19,50 L)/salmoura (19,50 L)]. À fase orgânica agitada foi então adicionado o sulfato de sódio anidro (2,86 kg) e a mistura resultante foi agitada a ~20-25°C por 1,5 hora. O sulfato de sódio sólido foi filtrado e a torta de filtro foi lavada com acetonitrila (15,30 kg). O filtrado foi transferido para um reator de 100 L revestido com vidro, limpo, e agitado a ~20-25°C. A água (0,47 kg) e o HCl a 5/6 N em 2-propanol foram adicionados para precipitar o composto do título como o sal de bis-cloridrato correspondente, como um sólido. O sólido foi filtrado, lavado com acetonitrila (10,2 kg) e secado [60 mm de Hg (70 Torr), ~40-45°C] até um peso constante para produzir o composto do título como um sólido branco.

Etapa B: Purificação

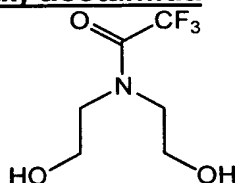
Em um reator de vidro de 50 L, o sólido branco preparado como na Etapa A acima (15,0 kg, 37,28 moles) foi dissolvido em uma mistura a 1:1 (v/v) de etanol:água (15,0 L:15,0 L), a ~20-25°C. A mistura resultante foi agitada por 45 minutos e filtrada por refino (para remover quaisquer partículas estranhas) para um reator de 100 L revestido com vidro, limpo. O filtrado foi transferido para um vaso de reação limpo. Com a agitação, o etanol (filtrado por refino) (75,0 L) foi adicionado e o composto do título precipitado como um sal de bis-HCl mono-hidrato. A pasta semifluida branca resultante foi agitada a ~20-25°C durante a noite. O sólido foi filtrado, lavado com etanol (7,5 L) e secado a ~20-25°C sob vácuo, para produzir o composto do título como um sal de bis-cloridrato mono-hidrato, como um sólido branco.

A análise de Karl Fisher mostrou 3,4-3,6% de água presente.

A Pureza Cromatográfica (% p/p) mostrou 96,6%.

Exemplo 7

Trifluor-N,N-bis-(2-hidróxi-etil)-acetamida



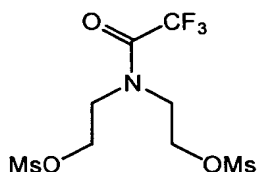
O fluoracetato de metila (25 g, 195,3 mmols) foi adicionado, gota

a gota, a uma solução agitada, esfriada com gelo, de 2,2'-iminodietanol (20,5 g, 195 mmoles) em THF anidro (100 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente naturalmente e agitada durante a noite, na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado via evaporação rotativa para produzir o composto do título como um óleo claro.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): 3,65 (t, $J=5,4$ Hz, 4H), 2,95 ((t, $J=5,4$ Hz, 4H). MS (ESI $^+$) m/z 202,14 (MH $^+$).

Exemplo 8

Éster 2-[(2-metanossulfonilóxi-etil)-(2,2,2-trifluor-acetil)-amino]-etilico do ácido metanossulfônico

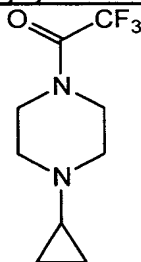


A trifluor-N,N-bis-(2-hidróxi-etil)-acetamida (2,01 g, 10 mmols) em THF (12 mL) foi esfriada até a temperatura do banho de gelo. A trietilamina (20,1 mols, 2,3 g = 1,56 mol) foi adicionada entre 5-10°C. O cloreto de metanossulfonila foi então adicionado à mistura de reação, em uma temperatura entre 5-10°C. A mistura de reação foi agitada por 1 h, a 5-10°C, e então deixada aquecer até a temperatura ambiente, durante a noite. Os sólidos precipitados resultantes foram filtrados e o frasco de reação foi enxaguado com THF (porções de 2 X 10 mL), então filtrados. O filtrado foi concentrado para produzir o composto do título como um óleo espesso claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$): (m, 4,67-4,38, 4H), 3,91-3,84(m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Exemplo 9

1-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona



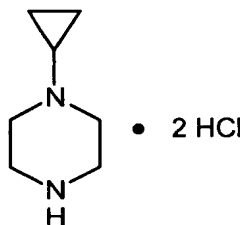
O produto preparado como no Exemplo 8 acima descrito, éster

2-[(2-metanossulfonilóxi-etil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-etílico do ácido metanossulfônico (3,6 g), foi dissolvido em THF (18 mL). A ciclopropilamina (1,14 g, 20 mmoles) foi então adicionada pura à mistura de reação. A mistura de reação foi então aquecida a 48°C por 72 horas. A mistura de reação foi então concentrada até um óleo espesso e o óleo foi cromatografado usando 25-35% de uma mistura de acetato de etila-hexanos para produzir o composto do título como uma fração de eluição tardia e isolado como um óleo marrom espesso.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3,70-3,54 (2m, 4H), 2,68-2,65 (m, 4H), 1,69-1,63 (m, 1H), 0,53-0,34 (2m, 4H)

Exemplo 10

Dicloridrato de 1-ciclopropilpiperazina:

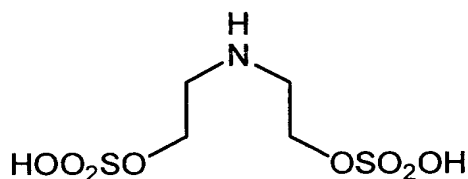


À 1-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (444,4 mg, 2 mmoles) foi adicionada uma mistura de HCl/IPA (5-6 N, 2 mL). Os sólidos foram observados precipitarem imediatamente após o HCl/IPA ser adicionado. A suspensão resultante foi agitada por 5 h. O heptano (2 mL) foi então adicionado à mistura de reação, seguido por adição de IPA (2 mL). A suspensão resultante foi agitada por 0,5 h, na temperatura ambiente. Os sólidos foram filtrados usando um funil sinterizado de vidro médio com um papel de filtro sobre o topo. O frasco de reação foi enxaguado com IPA (3 mL) e o enxágüe foi usado para lavar os sólidos. O sólido foi lavado uma segunda vez com IPA novo (2 mL). Os sólidos foram secados na temperatura ambiente e em vácuo doméstico para produzir o composto do título como um sólido cristalino branco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O): 3,67-3,29 (2 m, 8H), 2,80-2,75 (m, 1H), 0,91-0,89 (m, 4H).

Exemplo 11

Éster mono-[2-(2-sulfo-óxi-etilamino)-etílico] do ácido sulfúrico

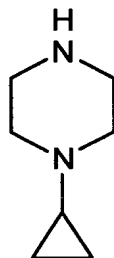


A dietanolamina (10,84 g) foi aquecida com H₂SO₄ concentrado (20,13 g) em vácuo de aproximadamente 10-15 mm (vácuo doméstico) e em uma temperatura na faixa de cerca de 175-180°C, por 5,5 h. A solução resultante foi esfriada até a temperatura ambiente e agitada durante o final de
5 semana, sob nitrogênio. A solução marrom-clara resultante foi determinada por RMN ¹H conter o composto do título em solução.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4,5 (bs, 1H), 3,43, (t, J= 6 Hz, 4H), 2,56 (t, J=6 Hz, 4H).

Exemplo 12

10 1-Ciclopropilpiperazina

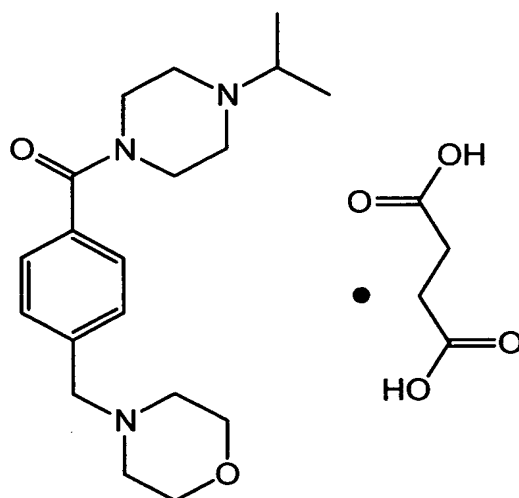


Um tubo em um recipiente giratório tipo carrossel foi carregado com o éster mono-[2-(2-sulfoóxi-etilamino)-etílico] do ácido sulfúrico (1 g) e a D₂O (3 mL). A solução agitada resultante foi então adicionada a ciclopropilamina (0,7 mL). A mistura resultante foi observada formar uma pasta semi-
15 fluida espessa, agitável, que foi aquecida a 50°C durante a noite. Uma comparação da RMN ¹H do composto do título com a RMN ¹H do sal de dicloridrato do composto do título confirmou que o composto do título foi preparado e estava presente na solução resultante.

MS (ESI⁺) *m/z* 127,2 (MH⁺), 275,1 (2MW+Na).

20 Exemplo 13

Sal de succinato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



Etapa A: Preparação da Base Livre

Um frasco com três gargalos, de 1 L, equipado com um agitador a ar e um termopar, foi carregado com o cloridrato do ácido 4-(4-morfolinil-metil)benzóico (50 g, 0,194 mol), o tolueno (400 mL), a acetonitrila (100 mL) e o 1-hidroxibenzotriazol mono-hidrato (17,8 g, 0,116 mol). Após agitar a pasta semifluida branco-suja resultante em torno de 20-25°C, por 5 minutos, a 1-isopropil-piperazina (27,4 g, 0,213 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por 20 minutos. A seguir, o cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (44,6 g, 0,233 mol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em torno de 20-25°C, durante a noite. A água (250 mL) e o carbonato de sódio saturado aquoso (150 ml) foram então adicionados à suspensão sob agitação e misturados bem. A mistura bifásica resultante foi deixada precipitar. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica foi lavada com uma solução a 50% de salmoura (água (150 mL)/salmoura (150 mL)). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, lavada com acetonitrila e concentrada para produzir a (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, como uma base livre, como um óleo amarelado-claro.

Etapa B: Preparação do Sal de Succinato

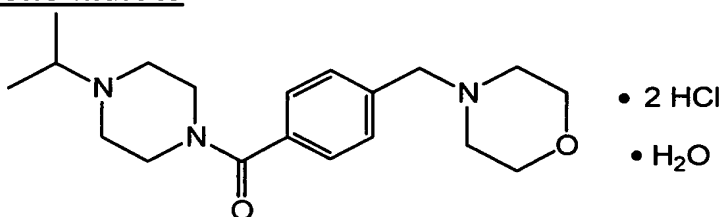
A base livre preparada como na Etapa A acima (56,2 g, 0,17 mol) foi dissolvida em etanol (562 mL). A mistura resultante foi aquecida para cerca de 60-65°C. O ácido succínico foi então adicionado à mistura de reação. Com o esfriamento até a temperatura ambiente, um sólido foi observado

precipitar. A suspensão foi agitada por 30 minutos, então esfriada até cerca de 0-10°C e agitada por uns 30 minutos adicionais. A suspensão foi filtrada, o sólido coletado e secado, para produzir o composto do título.

5 A presença do composto do título foi confirmada através de análise por HPLC.

Exemplo 14

Biscloridrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona)-mono-hidrato



10 A um reator de 18 L, equipado com um agitador suspenso, condensador com entrada de nitrogênio, funil de adição e um termopar, a 20°C, foram adicionados o succinato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (976,4 g, 2,18 mols), a 2-metil-tetra-hidrofurila (10,8 L) e a suspensão resultante foi agitada. À mistura resultante, durante cerca de 10 minutos, foi então adicionado o KOH aquoso a 45% (597 mL, 4,80 mols),
15 via um funil de gotejamento de líquido, e a suspensão agitada até a dissolução completa. À mistura resultante foi adicionada a água (0,5 L) para dissolver a camada turva do fundo. As fases foram deixadas separar e então a camada aquosa, de fundo, foi descartada. À camada orgânica de topo foi adicionada água adicional (3,8 L) e a mistura resultante agitada por 0,5 h. As
20 camadas foram deixadas separar e a camada aquosa de fundo foi descartada. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro (500 g), agitando-se por 15 minutos. A camada orgânica foi filtrada para remover o sólido.

À camada orgânica filtrada, durante cerca de 15 minutos, ao mesmo tempo mantendo-se o reator a 20°C, foi adicionada uma mistura de
25 HCl a 5/6 N/IPA (765 mL, 3,90 mols). Um sólido foi observado precipitar. A mistura resultante foi agitada a 20°C por 3,5 horas. Os sólidos foram filtrados via um funil de Büchner coberto com um tecido Dácron. O reator foi enxaguado com o 2-metil-tetra-hidrofurano (0,5 L) e o enxágüe foi usado para

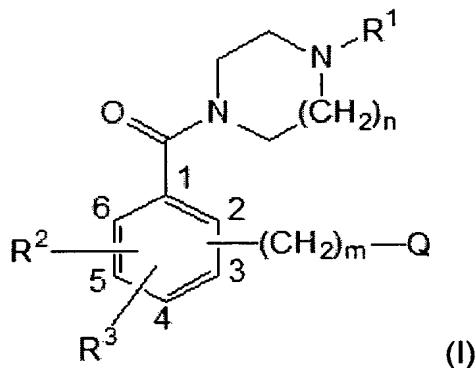
lavar os sólidos filtrados. A torta de filtro foi lavada com 2-metil-tetra-hidrofurano adicional (0,5 L). A torta de filtro foi deixada secar ao ar por 1 h, então secada a 30°C sob vácuo (28 mm de Hg) até um peso constante, para produzir o composto do título como um sólido cristalino branco.

5 Análise Analítica: C: 54,05%, H: 8,32%, N: 9,86%, Cl⁻: 16,65%;
Karl-Fischer: 4,82%.

Embora o relatório descritivo precedente ensine os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para o propósito de ilustração, será entendido que a prática da invenção inclui todas as variações, as adaptações e/ou as modificações usuais conforme ocorram dentro do escopo das
10 reivindicações a seguir e de seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

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



ou um sal, éster, tautômero, solvato ou amidas farmacêutica-
mente aceitáveis dele; em que

5 R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-10} alquila, C_{3-8} alquenila, C_{3-8} cicloalquila, $(C_{3-8}$ cicloalquila) C_{1-6} alquila, $(C_{3-8}$ cicloalqui-
la) C_{3-8} alquenila e $(C_{1-8}$ alquilcarbonila) C_{1-8} alquila;

n é um número inteiro de 1 a 2;

10 R^2 e R^3 são, cada um, independentemente selecionados a partir
do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometi-
la, metila e C_{1-3} alcóxi;

m é um número inteiro de 1 a 7;

Q é NR^8R^9 ;

15 em que R^8 é selecionado a partir do grupo que consiste em hi-
drogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} alquenila, carbociclila de 3-9 membros, heterociclila
de 3-12 membros, fenila, (heterociclila de 6-9-membros) C_{1-6} alquileno e (feni-
la) C_{1-6} alquileno;

20 e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila,
 C_{3-6} alquenila, carbociclila de 6-9 membros, heterociclila de 3-12 membros
(preferivelmente heterociclila de 5-9 ou 5-8-membros), fenila, (heterociclila
de 6-9-membros) C_{1-6} alquileno, e (fenila) C_{1-6} alquileno;

alternativamente, Q é uma heterociclila ligada ao N, de 3-12
membros, saturada, em que, além do nitrogênio que se liga ao N, a heteroci-
clila de 3-12 membros pode opcionalmente conter entre 1 e 3 heteroátomos

adicionais independentemente selecionados a partir de O, S, e N;

em que Q (quando Q for uma heterociclila ligada ao N, de 3-12 membros, saturada) é opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidróxi, halo, carboxamida, C₁₋₆alquila, heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros, -N(C₁₋₆ alquila)(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -NH(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), -O(heterociclila de 5-9 ou 6-9 membros), (heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros)C₁₋₃alquileno, C₁₋₆ alcóxi, (C₃₋₆cicloalquila)-O-, fenila, (fenila)C₁₋₃ alquileno, e (fenila)C₁₋₃ alquile-

no-O-;

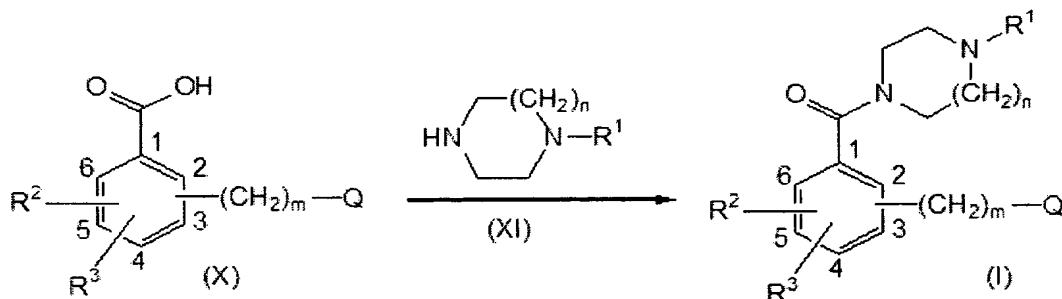
em que cada um dos grupos heterociclila, fenila, e alquila acima mencionados pode ser adicional e opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, nitro, ciano, hidróxi e C₁₋₃alquila;

desde que as posições 5 e 6 sobre o anel de fenila sejam não-substituídas;

desde que adicionalmente quando R¹ for metila, então -(CH₂)_m-Q não seja piperidin-1-ilmetila;

e em que cada um dos grupos alquila, alquileno, alquenila, heterociclila, cicloalquila, carbociclila, e arila acima mencionados pode, cada um, ser independente e opcionalmente substituído com entre 1 e 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, amino, nitro, hidróxi e C₁₋₃ alquila;

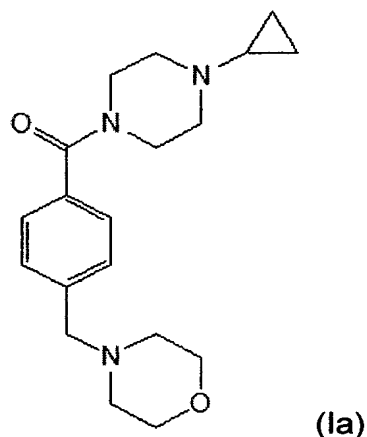
compreendendo



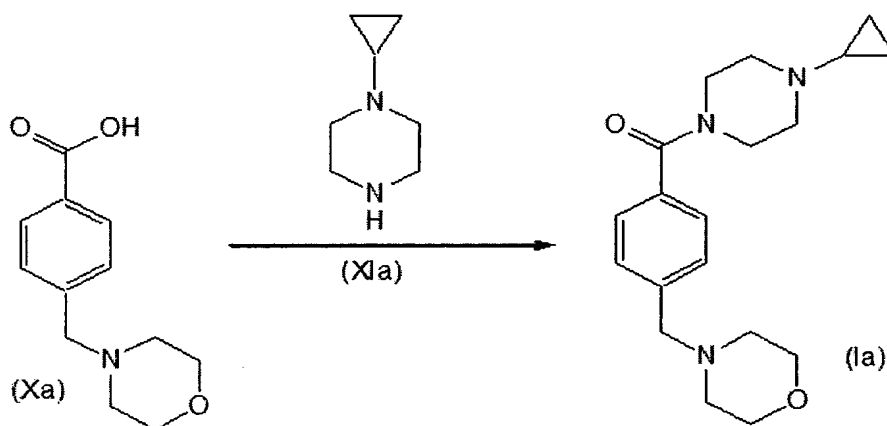
reagir um composto de fórmula (X) com um composto de fórmula (XI); na presença de um agente de acoplamento de peptídeo; em um solven-

te orgânico ou mistura de solventes orgânicos; para produzir o composto de fórmula (I) correspondente.

2. Processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia)

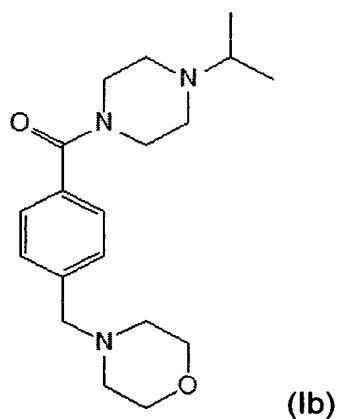


ou um sal, éster, tautômero, solvato ou amidas farmaceutica-
 5 mente aceitáveis dele; em que
 compreendendo

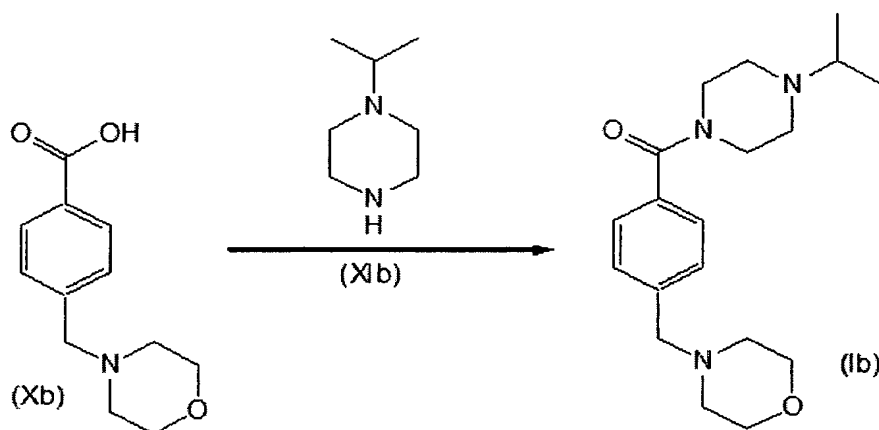


reagir um composto de fórmula (Xa) com um composto de fórmula (XIa); na presença de um agente de acoplamento de peptídeo; em um
 10 solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos; para produzir o composto de fórmula (Ia) correspondente.

3. Processo para a preparação de um composto de fórmula (Ib)

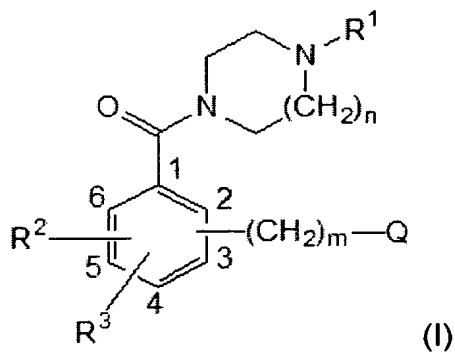


ou um sal, éster, tautômero, solvato ou amidas farmaceuticamente aceitáveis dele; em que compreendendo



- 5 reagir um composto de fórmula (Xb) com um composto de fórmula (XIb); na presença de um agente de acoplamento de peptídeo; em um solvente orgânico ou mistura de solventes orgânicos; para produzir o composto de fórmula (Ib) correspondente.

4. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



e os sais, ésteres, tautômeros, solvatos ou amidas farmacêuticamente aceitáveis dele; em que

R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-10} alquila, C_{3-8} alquenila, C_{3-8} cicloalquila, (C_{3-8} cicloalquila) C_{1-6} alquila, (C_{3-8} cicloalquila) C_{3-8} alquenila e (C_{1-8} alquilcarbonila) C_{1-8} alquila;

n é um número inteiro de 1 a 2;

R^2 e R^3 são, cada um, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometila, metila e C_{1-3} alcóxi;

m é um número inteiro de 1 a 7;

Q é NR^8R^9 ;

em que R^8 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{3-6} alquenila, carbociclila de 3-9 membros, heterociclila de 3-12 membros, fenila, (heterociclila de 6-9-membros) C_{1-6} alquileno e (fenila) C_{1-6} alquileno;

e R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-6} alquila, C_{3-6} alquenila, carbociclila de 6-9 membros, heterociclila de 3-12 membros (preferivelmente heterociclila de 5-9 ou 5-8-membros), fenila, (heterociclila de 6-9-membros) C_{1-6} alquileno, e (fenila) C_{1-6} alquileno;

alternativamente, Q é uma heterociclila ligada ao N, de 3-12 membros, saturada, onde, além do nitrogênio que se liga ao N, a heterociclila de 3-12 membros pode opcionalmente conter entre 1 e 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de O, S, e N;

em que Q (quando Q for uma heterociclila ligada ao N, de 3-12 membros, saturada) é opcionalmente substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidróxi, halo, carboxamida, C_{1-6} alquila, heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros, $-N(C_{1-6}$ alquila)(heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), $-NH$ (heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros), $-O$ (heterociclila de 5-9 ou 6-9 membros), (heterociclila de 5-9 membros ou 6-9 membros) C_{1-3} alquileno, C_{1-6} alcóxi, (C_{3-6} cicloalquila)-O-, fenila, (fenila) C_{1-3} alquileno, e (fenila) C_{1-3} alquileno-O-;

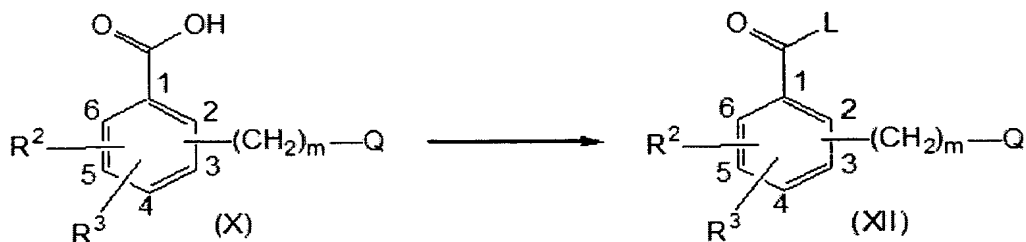
em que cada um dos grupos heterociclila, fenila, e alquila acima mencionados pode ser adicional e opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, nitro, ciano, hidróxi e C₁₋₃alquila;

5 desde que as posições 5 e 6 sobre o anel de fenila sejam não-substituídas;

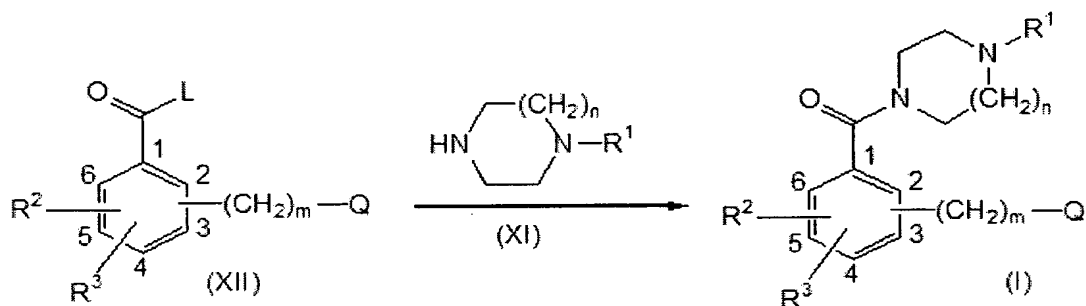
desde que adicionalmente quando R¹ for metila, então -(CH₂)_m-Q não seja piperidin-1-ilmetila;

10 e em que cada um dos grupos alquila, alquilenos, alquenila, heterociclila, cicloalquila, carbociclila, e arila acima mencionados pode, cada um, ser independente e opcionalmente substituído com entre 1 e 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em trifluorometila, metóxi, halo, amino, nitro, hidróxi e C₁₋₃ alquila;

compreendendo

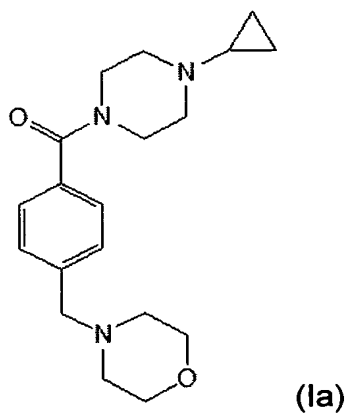


15 ativar um composto de fórmula (X), para produzir o composto de fórmula (XII) correspondente, onde L é um grupo abandonador;

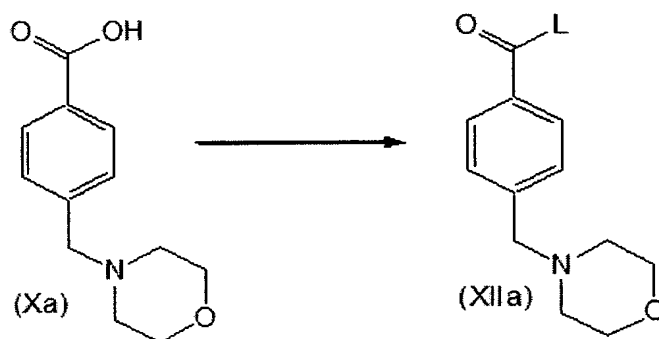


20 reagir o composto de fórmula (XII) com um composto de fórmula (XI); na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária; em um solvente ou mistura de solventes; para produzir o composto de fórmula (I) correspondente.

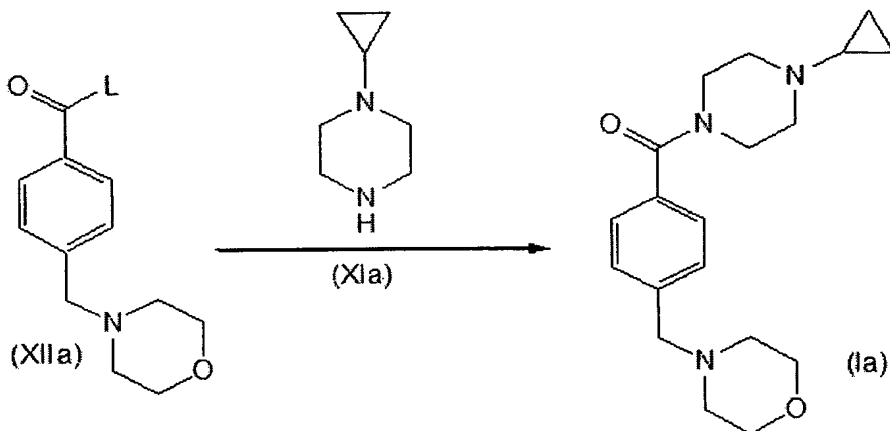
5. Processo para a preparação de um composto de fórmula (Ia)



ou um sal, éster, tautômero, solvato ou amida farmacêuticamente aceitável dele; em que compreendendo



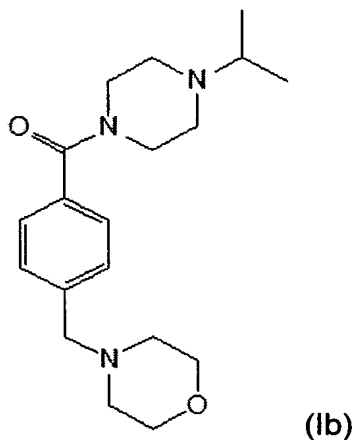
5 ativar um composto de fórmula (Xa), para produzir o composto de fórmula (XIla) correspondente, em que L é um grupo abandonador;



reagir o composto de fórmula (XIla) com um composto de fórmula (XIa); na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária; em um solvente ou mistura de solventes; para produzir o composto de fórmula (Ia)

correspondente.

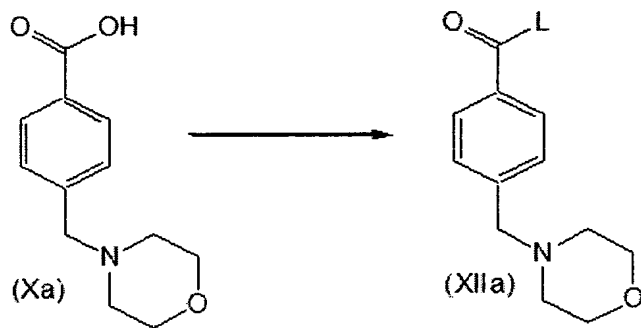
6. Processo para a preparação de um composto de fórmula (Ib)



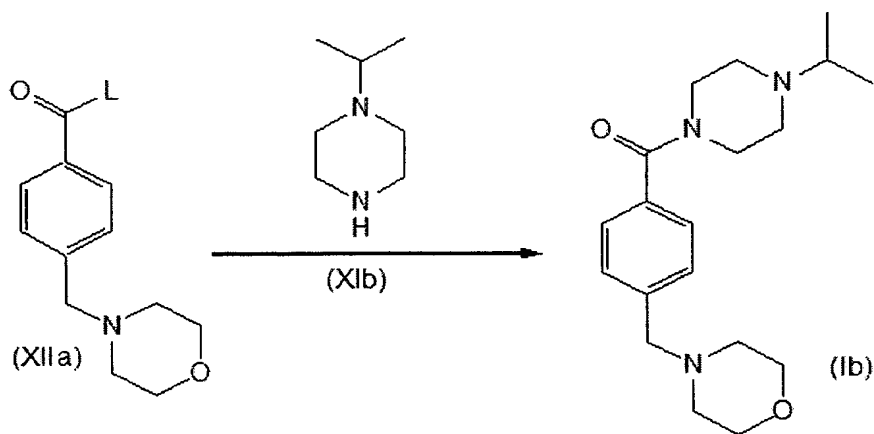
ou um sal, éster, tautômero, solvato ou amida farmaceuticamente aceitável dele; em que

5

compreendendo



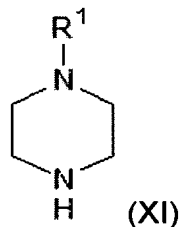
ativar um composto de fórmula (Xb), para produzir o composto de fórmula (XIIb) correspondente, em que L é um grupo abandonador;



reagir o composto de fórmula (XIIb) com um composto de fórmu-

la (Xlb); na presença de uma base orgânica ou inorgânica terciária; em um solvente ou mistura de solventes; para produzir o composto de fórmula (Ib) correspondente.

7. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XI)

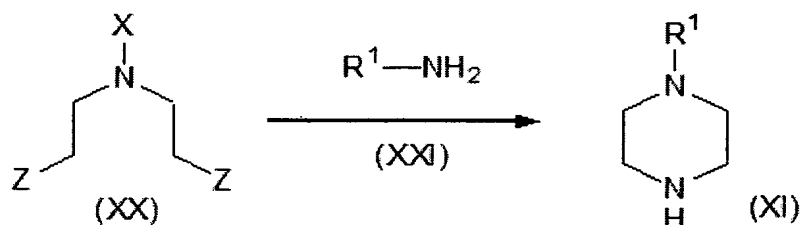


5

em que

R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_{1-10} alquila, C_{3-8} alquenila, C_{3-8} cicloalquila, (C_{3-8} cicloalquila) C_{1-6} alquila, (C_{3-8} cicloalquila) C_{3-8} alquenila e (C_{1-8} alquilcarbonila) C_{1-8} alquila;

compreendendo

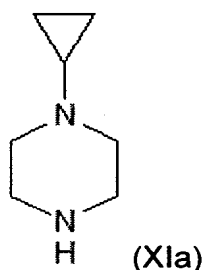


10

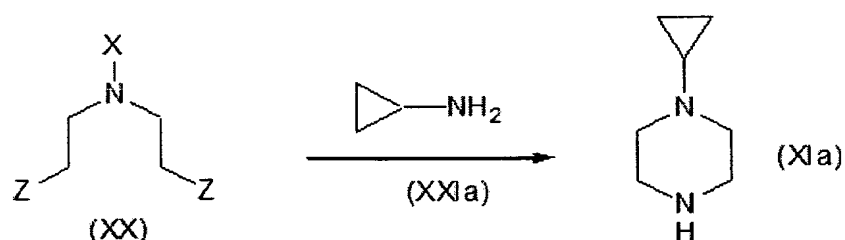
reagir um composto de fórmula (XX), em que X é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio e em que ambos os substituintes Z são iguais e são um grupo abandonador, com um composto de fórmula (XXI), em um solvente orgânico, para produzir o composto de fórmula (XI) correspondente.

15

8. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XIa)



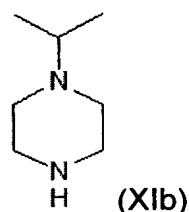
compreendendo



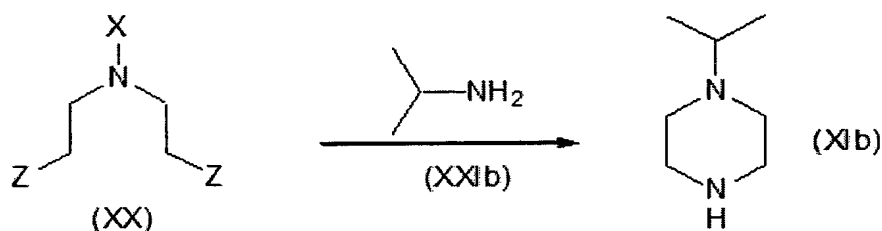
reagir um composto de fórmula (XX), em que X é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio e em que ambos os substituintes Z são iguais e são um grupo abandonador, com um composto de fórmula (XXIa), em um solvente orgânico, para produzir o composto de fórmula (XIa) correspondente.

5

9. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XIb)



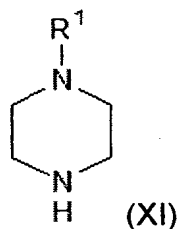
compreendendo

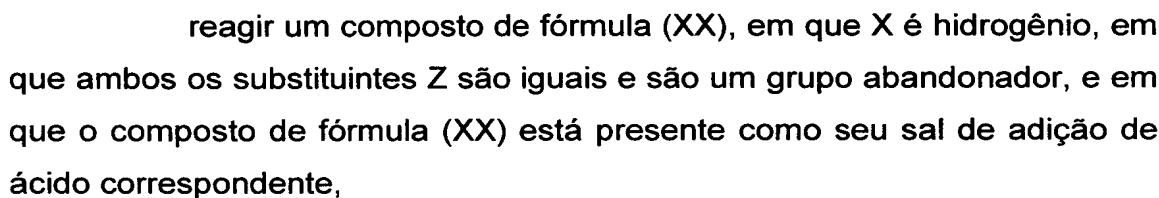


reagir um composto de fórmula (XX), em que X é hidrogênio ou um grupo protetor de nitrogênio e em que ambos os substituintes Z são iguais e são um grupo abandonador, com um composto de fórmula (XXIb), em um solvente orgânico, para produzir o composto de fórmula (XIb) correspondente.

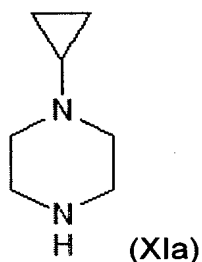
10

10. Processo para a preparação de um composto de fórmula (XI)





11. Processo para a preparação de um composto de fórmula



(XX) + Cyclopropylamine (XXIa) → (XIa)

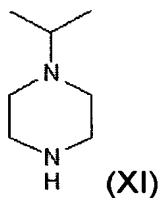
15 reagir um composto de fórmula (XX), em que X é hidrogênio, em que ambos os substituintes Z são iguais e são um grupo abandonador, e em que o composto de fórmula (XX) está presente como seu sal de adição de

ácido correspondente,

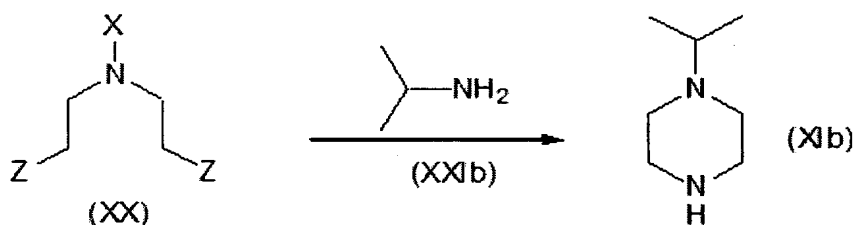
com um composto de fórmula (XXIa), em água, para produzir o composto de fórmula (XIa) correspondente.

12. Processo para a preparação de um composto de fórmula

5 (XIb)



compreendendo



reagir um composto de fórmula (XX), em que X é hidrogênio, em que ambos os substituintes Z são iguais e são um grupo abandonador, e em que o composto de fórmula (XX) está presente como seu sal de adição de

10 ácido correspondente,

com um composto de fórmula (XXIa), em água, para produzir o composto de fórmula (XI) correspondente.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIPERAZINIL E DIAZEPANIL BENZAMIDA"**.

5 A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de derivados de piperazinil e diazapanil benzamida, úteis para o tratamento de distúrbios e condições mediados por um receptor de histamina, preferivelmente o receptor H3.