



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



(11) BR 112017001678-8 B1

(22) Data do Depósito: 29/07/2015

(45) Data de Concessão: 16/01/2024

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE (4S)-4-(4-CIANO-2-METOXIFENIL)-5-ETOXI-2,8-DIMETIL-1,4-DI-HIDRO-1-6-NAFTIRIDINA-3-CARBOXIAMIDA E PURIFICAÇÃO DO MESMO PARA USO COMO UM INGREDIENTE ATIVO FARMACEUTICO

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; A61K 31/4375; A61P 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/08/2014 EP 14179544.3.

(73) Titular(es): BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

(72) Inventor(es): JOHANNES PLATZEK; GUNNAR GARKE; ALFONS GRUNENBERG.

(86) Pedido PCT: PCT EP2015067340 de 29/07/2015

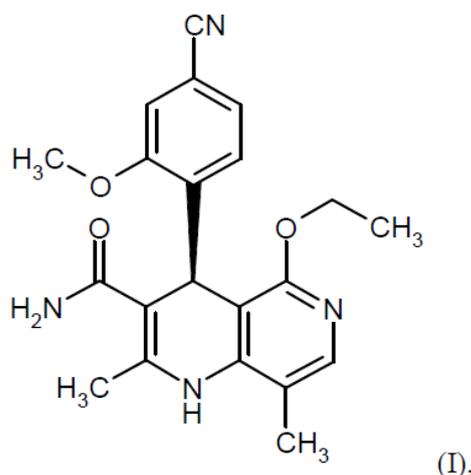
(87) Publicação PCT: WO 2016/016287 de 04/02/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/01/2017

(57) Resumo: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE (4S)-4-(4-CIANO-2-METOXI-FENIL)- 5-ETOXI-2,8-DIMETIL-1,4-DI-HIDRO-1-6-NAFTIRIDINA-3-CARBOXIAMIDA E PURIFICAÇÃO DO MESMO PARA USO COMO UM INGREDIENTE ATIVO FARMACEUTICO. A presente invenção se refere a um processo novo e melhorado para a preparação de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula (I), e também à preparação e ao uso do polimorfo I cristalino de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de fórmula (I).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE (4S)-4-(4-CIANO-2-METOXI-FENIL)-5-ETOXI-2,8-DIMETIL-1,4-DI-HIDRO-1,6-NAFTIRIDINA-3-CARBOXIAMIDA E PURIFICAÇÃO DO MESMO PARA USO COMO UM INGREDIENTE ATIVO FARMACEUTICO".

[0001] A presente invenção se refere a um processo novo e melhorado para a preparação de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de Fórmula (I)



e também à preparação e uso do polimorfo cristalino I de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de Fórmula (I).

[0002] O composto de Fórmula (I) atua como um antagonista não esteroideal do receptor mineralocorticoide e pode ser usado como um agente para profilaxia e/ou tratamento de distúrbios cardiovasculares e renais tais como insuficiência cardíaca e nefropatia diabética, por exemplo.

[0003] O composto de Fórmula (I) e o processo de preparação dos mesmos são descritos no documento WO 2008/104306 e ChemMedChem **2012**, 7, 1385, em que uma discussão detalhada da pesquisa sintética é descrita em ambas as publicações. Uma desvantagem da síntese descrita no mesmo é o fato de esta síntese

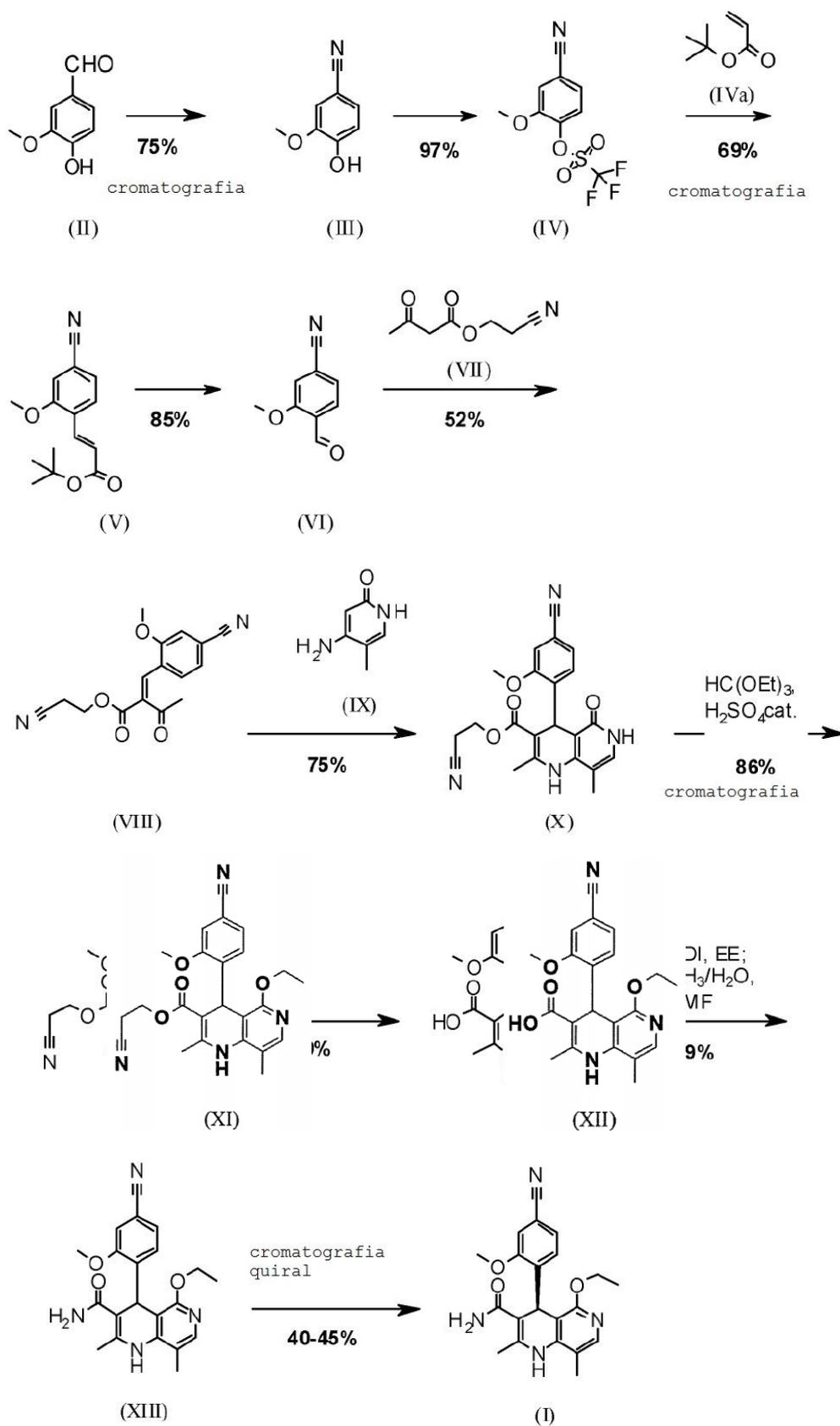
não ser adequada para um outro processo em larga escala, uma vez que muitas etapas prosseguem em uma diluição muito elevada, com excessos muito elevados de reagentes e proporcionando, portanto, um rendimento global relativamente baixo. Além disso, muitas purificações cromatográficas intermediárias são necessárias, as quais são tecnicamente muito laboriosas e implicam em um elevado consumo de solventes, que são dispendiosos e, portanto, devem ser evitados se possível. Alguns estágios não são realizáveis devido a dificuldades de segurança e de tecnologia de processo.

[0004] Existe, portanto, uma necessidade de uma síntese industrialmente viável, que proporcione o composto de Fórmula (I) de uma forma reproduzível com elevado rendimento global, baixos custos de produção e elevada pureza e satisfaça todos os requisitos regulamentares, de modo a fornecer ensaios clínicos com ingrediente ativo e a ser usado para posterior submissão regulamentar.

[0005] Em termos da presente invenção, uma síntese muito eficiente que permite satisfazer os requisitos mencionados acima foi encontrada.

[0006] Na publicação ChemMedChem **2012**, 7, 1385, a qual divulga a síntese em escala de pesquisa do composto de Fórmula (I), o composto de Fórmula (I) é preparado em 10 estágios a partir de vanilina, com um rendimento teórico global de 3,76 %. O composto de Fórmula (I) foi obtido por evaporação de frações cromatográficas como um sólido amorfo; entretanto um processo de cristalização definido para o estágio final para o ajuste polimórfico não foi descrito até hoje.

[0007] O seguinte esquema 1 mostra o processo conhecido para a preparação do composto de Fórmula (I).



Esquema 1: Síntese em escala de pesquisa do composto de Fórmula (I)

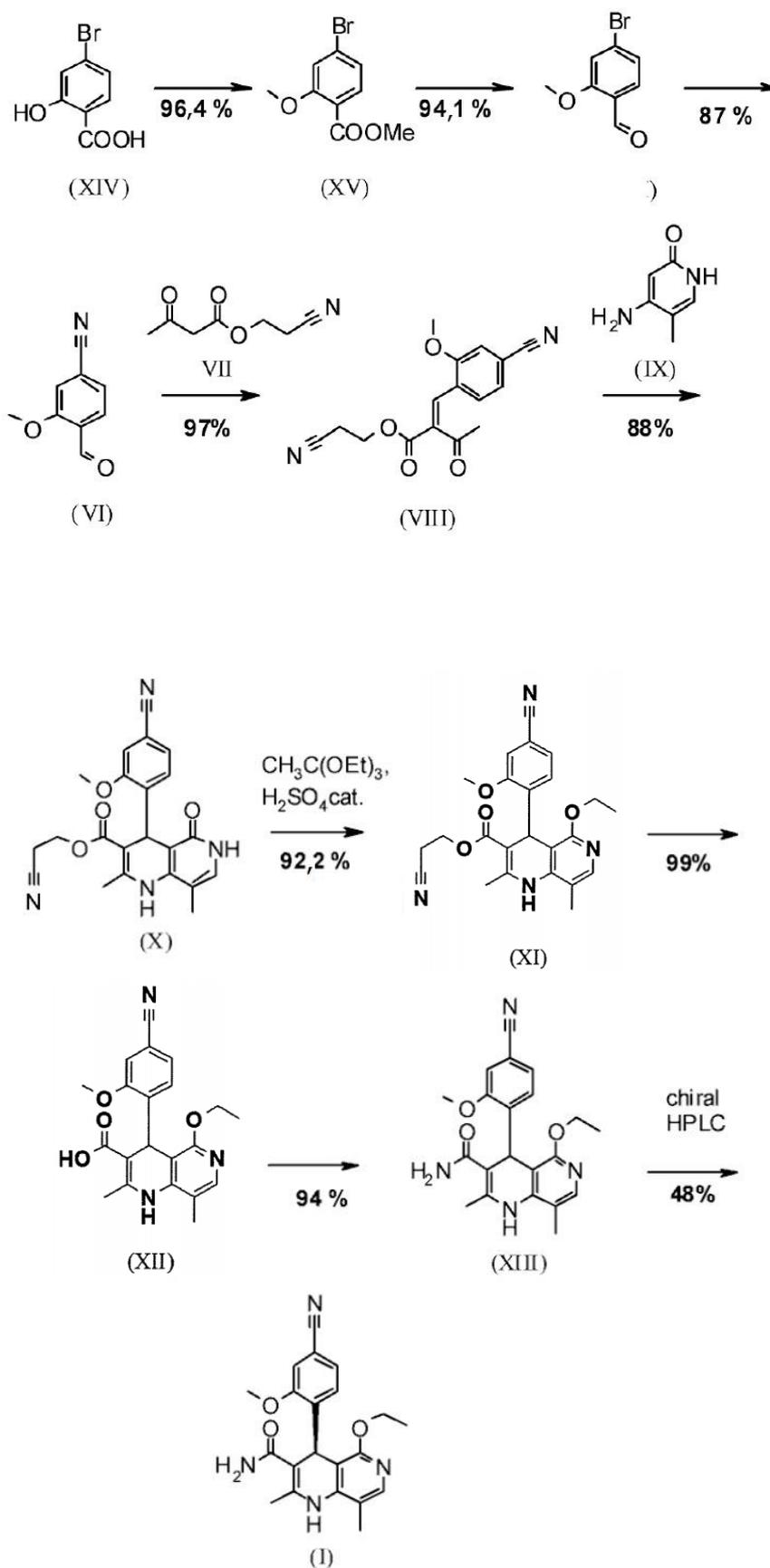
[0008] Três purificações cromatográficas são usadas e também uma fase de cromatografia quiral para separar os enantiômeros do racemato de Fórmula (XIII). Alguns dos estágios prosseguiram com uma diluição muito elevada e utilizaram quantidades muito grandes de reagente.

[0009] Por exemplo, a sequência da preparação do intermediário de nitrila-aldeído (VI), em particular, que assume um papel central nesta síntese, é inaceitável em termos de economia de átomos.

[00010] Além disso, este processo não pode ser transferido para uma escala industrial uma vez que antes de tudo, reagentes muito dispendiosos são usados, tais como anidrido trifluorometanossulfônico [(III) => (IV)] e excessos de acrilato de terc-butila. Na amplificação da reação de Heck (IV) => (V), forma-se um resíduo semelhante ao plástico no tanque, que se origina da polimerização do acrilato de terc-butila usado em excesso. Isto é inaceitável em um procedimento industrial, uma vez que existe o perigo de que isso possa causar uma fratura do agitador e poderia produzir resíduos no mecanismo do agitador que são muito difíceis de remover.

[00011] A clivagem subsequente da ligação dupla com o periodato de sódio e o tetróxido de ósmio altamente tóxico deve também ser evitada uma vez que, nas condições experimentais descritas, ocorre um atraso da reação resultando em uma forte exotermicidade e, portanto, relacionando-se a uma reação de fuga.

[00012] O Esquema 2 ilustra o novo processo de acordo com a invenção, que proporciona o composto de Fórmula (I) em 9 estágios com um rendimento teórico global de 27,7 % sem purificação cromatográfica de intermediários.

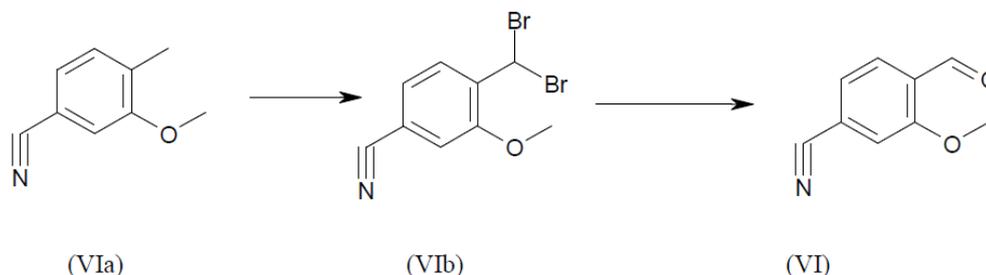


Esquema 2: Processo de acordo com a invenção para a

preparação do composto de Fórmula (I).

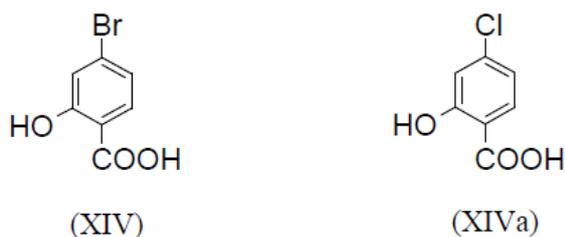
[00013] O éster metílico (XV) e o aldeído (XVI) não são isolados, mas são adicionalmente reagidos diretamente em solução, o que resulta em apenas 7 estágios a serem isoladas. Um método de HPLC quiral preparativo (por exemplo, Tecnologia SMB, Varicol) é usado para a separação de enantiômeros.

[00014] O aldeído (VI) é conhecido a partir da literatura (J. Meq. Chem. **2007**, 50, 2468-2485) e é um intermediário importante na síntese do mesmo. Entretanto, existe também a possibilidade de comprar o composto comercialmente.



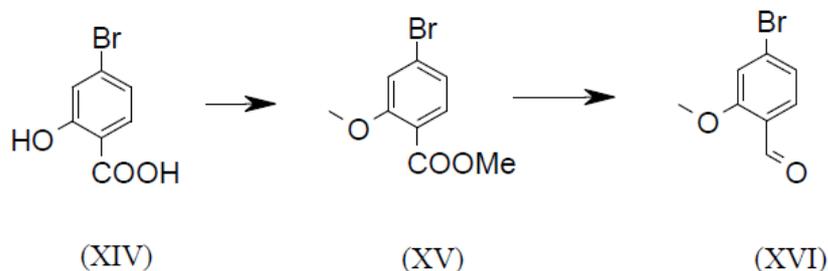
[00015] Partindo de 4-ciano-2-metóxitolueno (VIa), um dibrometo (VIb) é preparado com NBS, o qual é reagido em etanol com 2,46 eq. de nitrato de prata (em água) para o aldeído alvo (VI). Esta síntese descrita na literatura e o processo descrito na síntese em escala de pesquisa são completamente inadequados para ampliação até à escala de multi-tonelada de tal modo que existe uma grande necessidade para uma nova síntese, mais eficiente e economicamente mais viável.

[00016] Os ácidos halobenzoicos (XIV) e (XIVa)



estão comercialmente disponíveis em quantidades relativamente

grandes. Foi desenvolvido um processo muito eficiente e mais barato, no qual os intermediários (XV) e (XVI)



não são isolados, mas são adicionalmente reagidos dissolvidos em solução. Isto só é possível porque o rendimento e a pureza de cada reação são muito elevados (> 95 % do teórico). O éster de éster de éter de metila (XV) é conhecido da literatura (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, página 734-740) e é preparado por reação com o iodeto de metila altamente volátil, nocivo para a saúde e dispendioso.

[00017] Com o novo processo de acordo com a invenção foi possível demonstrar que o sulfato de dimetila não volátil e menos dispendioso pode ser usado de forma análoga. A partir do ácido (XIV), o dito ácido é reagido em um solvente tal como acetona, 2-butanona, THF, 2-metil-THF, DMF, DMA ou NMP com sulfato de dimetila com o auxílio de uma base auxiliar tal como carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de cálcio, carbonato de lítio, N-metilimidazol, trietilamina, piridina ou 2,6-lutidina a temperaturas de 50-100 °C para produzir o éster de éter de metila (XV). Métodos conhecidos dos versados na técnica aqui são esterificação de ácidos e eterificação de fenóis (Tetrahedron, 2013, vol 69, p 2807-2815, Journal of American Chemical Society, 2013, vol. 135, p 5656-5688). Verificou-se que a reação em acetona sob refluxo (56 °C) com o uso de sulfato de dimetila e carbonato de potássio é particularmente preferencial. Neste caso, adiciona-se sulfato de dimetila à mistura de reação em ebulição durante 4 horas. A acetona é removida por destilação e substituída por

tolueno (redistilação). Para o processamento, água é adicionada (decomposição do excesso de sulfato de dimetila), a fase de tolueno é separada e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio e a solução de tolueno é subseqüentemente removida por destilação até um certo volume (serve como secagem azeotrópica, isto é, remoção de água para o estágio subseqüente). A determinação do conteúdo da solução mostra uma conversão praticamente completa (> 96 % do teórico). Em vez do composto de bromo, o composto de cloro pode ser usado analogamente para o qual as conversões alcançadas são idênticas ao composto de bromo.

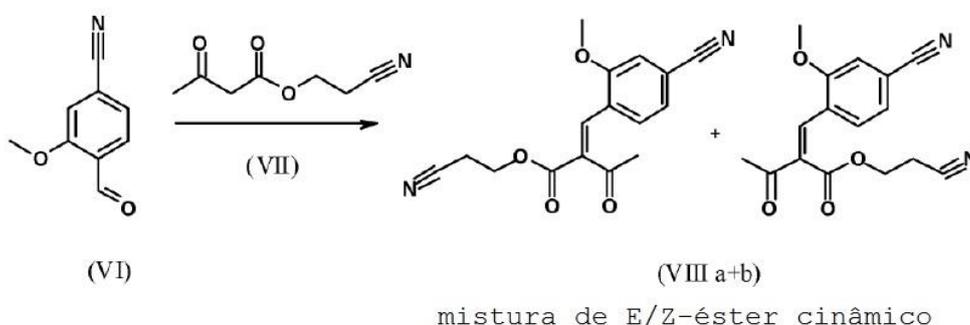
[00018] A preparação do aldeído (XVI) está descrita na literatura, cujos exemplos incluem: Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397-402, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734 - 740, Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523 - 9531. No entanto, os materiais de partida usados nas reações são muito dispendiosos e não podem ser obtidos em grandes quantidades, portanto, um novo método foi desenvolvido a partir do éster de éter de metila (XV). A conversão de (XV) para o aldeído (XVI) é possível com o uso de REDAL (bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio) em tolueno por adição de N-metilpiperazina. Este método está descrito na literatura (Synthesis 2003, No. 6, 823-828 e Tetrahedron 57 (2001) 2701-2710). Se a reação é realizada de forma análoga à estequiometria indicada na literatura, um outro composto é encontrado na mistura, além do aldeído. Mostrou-se que este é o álcool benzílico correspondente que é formado por excesso de redução de até 10 %. Foi demonstrado que é importante ajustar a estequiometria de REDAL e de N-metilpiperazina para exatamente 1,21 eq. de REDAL e 1,28 eq. de N-metilpiperazina, tornando possível reduzir este subproduto, que rompe a cristalização na fase subseqüente, para <1 %. Para este

propósito, uma solução de REDAL a 65 % em tolueno a 0-5 °C é carregada (de preferência, 1,21 eq.) e 1,28 eq. de N-metilpiperazina. A solução de REDAL com N-metilpiperazina assim obtida é adicionada sobre cerca de 30 minutos para a solução de éster metílico de bromo (XIV) carregada em tolueno e a mistura é subsequentemente agitada durante uma hora a 0 °C. A solução de reação é resfriada bruscamente em água/ácido, de preferência, ácido sulfúrico aquoso e a fase de tolueno é separada e lavada com água e solução saturada de cloreto de sódio. O tolueno é removido por destilação e redistilado em DMF (solvente para o estágio subsequente). O rendimento da reação é geralmente > 94 % do teórico. A reação correspondente com o composto cloro prossegue de forma análoga e os rendimentos são equivalentes. A solução de DMF é usada diretamente na reação subsequente.

[00019] No curso adicional da síntese, o bromoaldeído (XVI) é convertido para nitrila de uma maneira conhecida *per se* por métodos conhecidos dos versados na técnica (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew Chemie 2003, 1700 Tetrahedron Lett., 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583), em que neste caso o aldeído de nitrila (VI) é obtido. Isso se revelou particularmente vantajoso no caso do composto de bromo realizar uma reação catalisada por paládio com hexacianoferrato de potássio * 3 H₂O como a fonte de cianeto (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Para este propósito, o bromoaldeído (XVI) é carregado em DMF (8 a 10 vezes), 0,22 eq. de hexacianoferrato de potássio * 3 H₂O e 1 eq. de carbonato de sódio e, em seguida, 0,005 eq. de acetato de paládio. A mistura é aquecida a 120 °C durante 3 horas. A solução é resfriada a 20 °C, em seguida, água e acetato de etila são adicionados. A fase de acetato de etila é separada, a fase aquosa é lavada novamente com acetato de etila e

as fases de acetato de etila combinadas são, em seguida, redestiladas em isopropanol. O produto precipita por precipitação com água na temperatura de ebulição. Após isolamento, o produto é seco sob vácuo. Em alguns casos, o produto foi precipitado diretamente por adição de água ao DMF e usado diretamente no estágio subsequente após isolamento e secagem. Os rendimentos da reação são geralmente > 85 % do teórico. O acetato de paládio não é adequado para a conversão do composto cloro e revelou-se vantajoso neste caso o uso de catalisadores de paládio familiares aos versados na técnica, tal como descrito em *Tetrahedron Lett.* 48 (2007), 1087-1090, em que os rendimentos são ligeiramente mais baixos do que com o composto bromo, geralmente, 80 a 85 % do teórico.

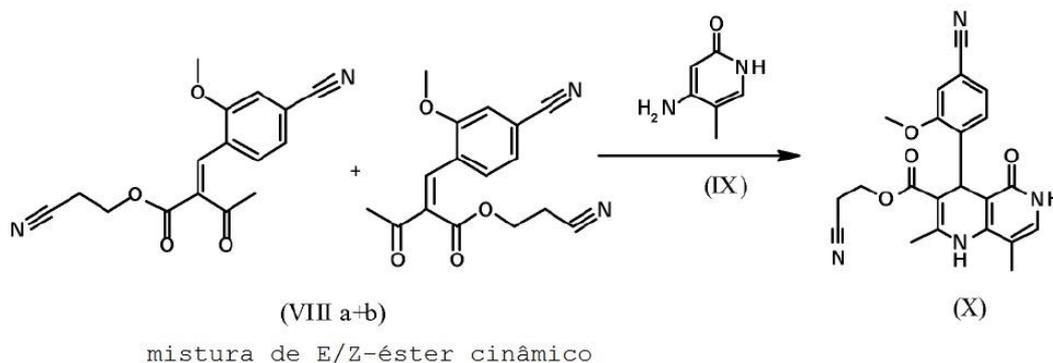
[00020] O éster cinâmico (VIII a,b) é obtido como uma mistura de E/Z partindo do aldeído de Fórmula (VI) por uma reação de Knoevenagel com o cianoéster (VII):



[00021] Na diretiva de pesquisa, 16,6 vezes de diclorometano e 0,2 eq. de piperidina/0,2 eq. de ácido acético glacial foram aquecidos durante 20 horas em um separador de água. Após processamento com aquoso, o produto é cristalizado a partir de metanol após evaporação do solvente, obtendo-se o composto alvo a 52 % do teórico.

[00022] A reação prossegue, de preferência, com a ebulição de diclorometano (10 vezes) por adição de 5 a 20 % em moles de piperidina, de preferência, 10 % em moles e 5 a 20 % em moles de

ácido acético glacial, de preferência, 5 a 10 % em moles, em um separador de água. O tempo de reação é de 4 a 12 h, mas, de preferência, de 5 a 6 h, particularmente de preferência, de 6 h. 1,0 a 1,5 eq., de preferência, entretanto, de 1,1 a 1,35 eq. ou de 1,25 eq. a 1,35 eq. de cianoéster (VII) é adicionado. Com particular preferência, 1,1 eq. são adicionados. A preparação do cianoéster (VII) é descrita em Pharmazie, 2000, vol. 55, p. 747 - 750 e Bioorg. Meq. Chem. Lett. 16, 798-802 (2006). Após a conclusão, a reação é resfriada a 20 °C e a fase orgânica é lavada duas vezes com água. A lavagem orgânica é redestilada em 2-butanol e a mistura de E/Z de éster cinâmico (VIII a+b) é usada diretamente sem isolamento intermediário na reação subsequente com o heterociclo (IX) para produzir a di-hidropiridina (X):



[00023] Para a reação adicional na síntese em escala de pesquisa, a mistura foi aquecida sob refluxo com o heterociclo (IX) em isopropanol durante 40 horas.

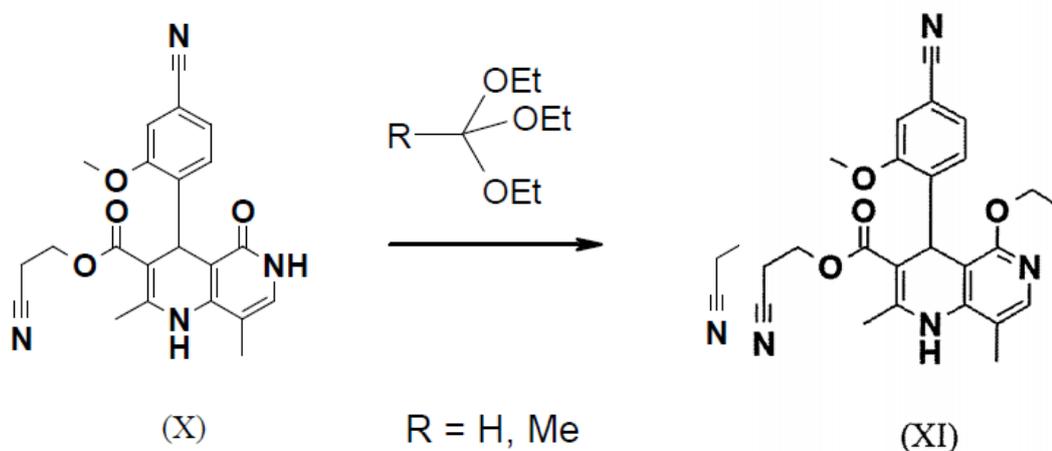
[00024] Verificou-se que a reação pode ser realizada de preferência, em um álcool secundário tal como isopropanol, isobutanol, álcool 2-amílico ou ciclo-hexanol a temperaturas de 80 a 160 °C, à pressão atmosférica e também em autoclaves (2 a 10 bar), com tempos de reação de 8 a 40 h, mas, de preferência, durante 20 a 25 h em ebulição de 2-butanol à pressão atmosférica ou então em isopropanol em uma autoclave (100 °C, 2 a 10 bar, de preferência, 3 a 5 bar, 8 a 24 h). Para o processamento, a mistura é resfriada para 0 °C a 20 °C, os cristais são filtrados e lavados com isopropanol e, em

seguida, secos (sob vácuo, a 60 °C).

[00025] Se o uso de diclorometano deve ser omitido por razões ambientalmente econômicas, provou-se ser vantajoso preparar o éster cinâmico (VIII a,b) em isopropanol, caso em que o aldeído (VI) é carregado em isopropanol (3 a 9 vezes, de preferência, 5 a 7 vezes) e 5-20 % em moles de piperidina foram adicionados, de preferência, 5 a 10 % em moles, 10 % em moles e 5 a 20 % em moles de ácido acético glacial, de preferência, 5 a 10 % em moles ou 10 % em moles. A 30 °C, 1,0 a 1,5 eq., de preferência, 1,1 a 1,35 eq. ou 1,35 eq., particularmente de preferência, 1,1 eq. de cianoéster (VII) é adicionado durante 3 horas, opcionalmente, dissolvido em um pouco de isopropanol, e a mistura é agitada a 30 °C durante 1 hora. O éster cinâmico (VIII a,b) cristaliza durante a reação. O produto é subsequentemente filtrado, opcionalmente, após resfriamento, de preferência, a 0 °C, lavado com um pouco de isopropanol (resfriado até 0 °C) e usado úmido na reação subsequente como descrito acima. O rendimento é > 96 % do teórico. A reação subsequente é, de preferência, realizada em 10 a 15 vezes (em relação ao aldeído (VI)), de preferência, 11 a 12 vezes ao isopropanol durante 20 a 24 horas a 100 °C sob pressão. Após terminação da reação e resfriamento, o produto é isolado por filtração ou centrifugação. O produto é subsequentemente seco em 40 a 90 °C sob vácuo. Uma vez que a conversão para o éster cinâmico prossegue praticamente quantitativamente, o processo para o estágio subsequente pode ser facilmente padronizado sem ter que ajustar a quantidade de heterociclo (IX) em cada caso, já que o produto pode ser usado úmido com isopropanol. Os rendimentos são > 87 % do teórico. O heterociclo (IX) pode ser preparado por métodos conhecidos da literatura tal como é descrito, por exemplo, em Synthesis 1984, 765-766.

[00026] A partir da di-hidropiridina (X), o éter etílico (XI) é obtido por

reação sob catálise ácida com um ortoéster, em que R é -H ou -metila:

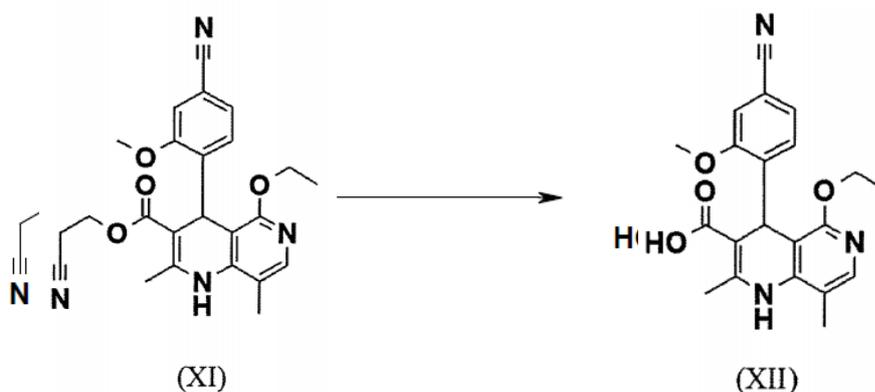


[00027] Na síntese em escala de pesquisa, a reação foi realizada em DMF 25 vezes com 20,2 eq. de ortoformato de trietila e quantidades catalíticas de ácido sulfúrico conc. a 135 °C. A mistura foi concentrada até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia com um rendimento de 86 % do teórico. Este método é inadequado como um procedimento técnico devido à alta diluição e ao uso de ortoformato de trietila, altamente inflamável a baixa temperatura, que é usado em excesso muito grande, e a cromatografia subsequente.

[00028] Verificou-se, surpreendentemente, que a reação pode ser realizada em solventes altamente concentrados (até 1,5 g de solvente por 1 g de reagente) tais como dimetilacetamida, NMP (1-metil-2-pirrolidona) ou DMF (dimetilformamida) por adição de 4 a 10 % em peso, de preferência, de 6 a 8 % em peso, de ácido sulfúrico concentrado. A reação prossegue, surpreendentemente, mesmo com 2,5 a 5 eq. ou 5 eq. de ortoéster. Verificou-se que é muito mais conveniente o uso de ortoacetato de trietila correspondente na reação, uma vez que esta substância reage de modo muito mais limpo por um lado e é muito menos inflamável, tornando-a particularmente apropriada para o procedimento técnico. A reação é, de preferência, realizada em DMA (dimetilacetamida) e/ou NMP (1-metil-2-pirrolidona), a temperaturas de 100 a 120 °C, de preferência, 115 °C. Antes de

iniciar a reação real, provou-se ser vantajoso a destilação de parte do solvente (DMA e/ou NMP) a temperatura elevada (100-120 °C sob vácuo) de modo a remover quaisquer resíduos de isopropanol presentes no precursor, já que, de outro modo, ocorrem subprodutos indesejáveis. Reação: Agitar durante 1,5 a 3 horas, de preferência, 2 horas. Para o processamento, água é adicionada diretamente à mistura, em que o produto cristaliza. De modo a ter um processo particularmente estável e reproduzível, uma porção da água (por exemplo, 1/3) é primeiramente adicionada, depois é semeada, e a quantidade restante de água é adicionada. Este procedimento garante que o mesmo cristal polimorfo é sempre obtido, o que mostra características de isolamento otimizadas. O produto é lavado com água e seco. Os rendimentos são > 92 % do teórico.

[00029] Partindo do éter etílico (XI), o ácido (XII) é obtido por saponificação alcalina e posterior processamento com ácido.

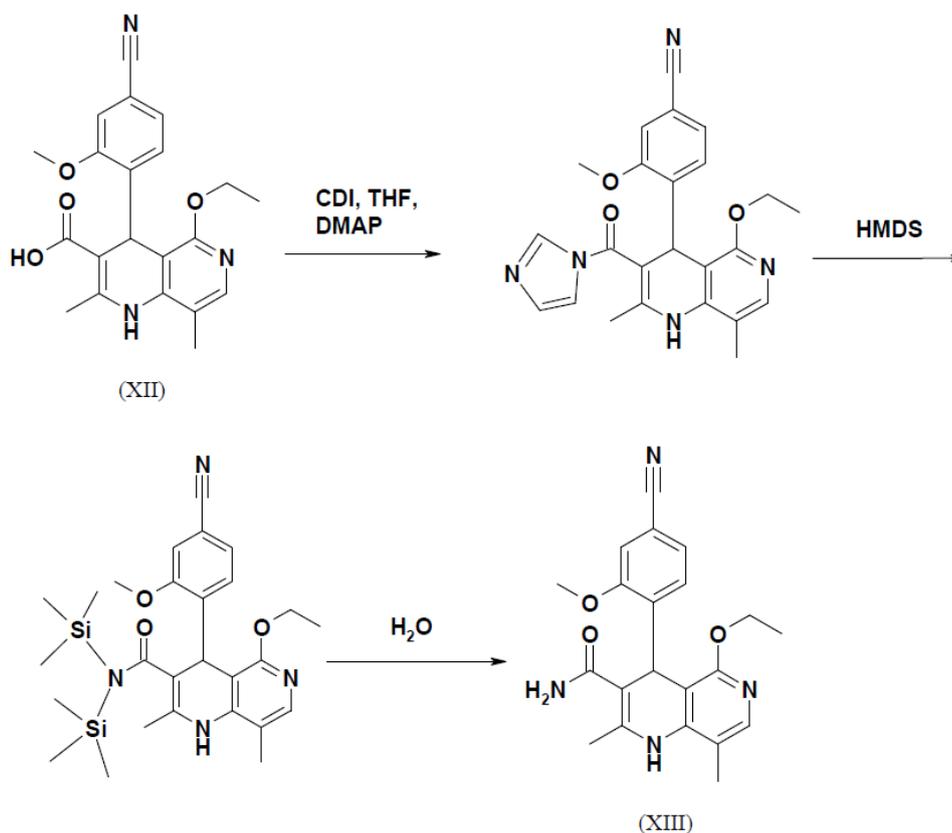


[00030] Na síntese em escala de pesquisa, a saponificação foi realizada com alta diluição (33,9 vezes) em uma mistura de DME/água 3:1. Aqui, era essencial principalmente aumentar a produtividade e substituir o DME (dimetoxi etano) usado, que tem um ponto de inflamação muito baixo e é, portanto, considerado particularmente crítico para uso em larga escala. Verificou-se, surpreendentemente, que a reação pode também ser conduzida muito facilmente altamente concentrada em misturas de THF/água. Para este propósito, a reação

é, de preferência, realizada em uma mistura de THF/água 2:1 (9 vezes), a solução aquosa de hidróxido de sódio é adicionada em 0 a 5 °C, em seguida, a mistura é agitada em 0 a 5 °C durante 1 a 2 horas. O hidróxido de potássio aquoso também pode ser usado, mas o NaOH é, de preferência, usado. Para o processamento, a mistura é extraída com MTBE (éter metil terc-butílico) e acetato de etila e para o isolamento o pH é ajustado com um ácido mineral, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico, mas, de preferência, ácido clorídrico, para pH 6,5 a 7,0 ou pH 7. A mistura é então misturada com solução salina de amônio saturado do ácido correspondente, mas, de preferência, solução de cloreto de amônio, em que o produto cristaliza quantitativamente. Após o isolamento, o produto é lavado com água e com acetato de etila ou acetonitrila ou acetona, mas, de preferência, acetonitrila e seco sob vácuo a 40 a 50 °C. O rendimento é virtualmente quantitativo (99 %). Processamento alternativo preferencial: Como alternativa de processamento, tolueno é adicionado à mistura, acetato de sódio é adicionado e a mistura é agitada a 20 °C, as fases são, então, separadas a fase aquosa é ajustada a 0 °C com ácido clorídrico aquoso a 10 % a pH 6,5 a 7,0 (pode opcionalmente ser semeado a pH 9,5 a 10). A mistura é agitada rapidamente e o produto é filtrado, lavado com um pouco de água e tolueno, e seco a 40 a 50 °C sob vácuo. Os rendimentos obtidos são também quantitativos neste caso.

[00031] A conversão subsequente do ácido para a amida (XIII) foi realizada no estágio de pesquisa como segue: O ácido (XII) foi dissolvido em cerca de DMF 10 vezes, 1,25 eq. de 1,1'-carbodiimidazol e 0,1 eq. de DMAP (4-(dimetilamino)piridina) foram adicionados e a mistura foi adicionada à temperatura ambiente durante 4 horas. Subsequentemente, 20 eq. de amônia sob a forma de uma solução aquosa a 25 % foram adicionados e esta mistura foi

transferida para um banho de óleo pré-aquecido a 110 °C. Neste procedimento, quantidades relativamente grandes de gás de amônia se formam instantaneamente, que escapam do sistema e, além disso, asseguram um aumento acentuado na pressão. Esta mistura foi adicionada à cerca de água 90 vezes e ajustada para pH 7 por adição de acetato de sódio. O produto precipitado foi filtrado e seco (rendimento: 59 % do teórico). Uma porção adicional foi isolada do licor-mãe por extração exaustiva (cerca de 100 vezes de acetato de etila), a qual foi agitada com éter dietílico facilmente inflamável e compreendia cerca de 14 % de DMF. É claro que tal método não pode ser alcançado de tal forma em uma estrutura operacional e, portanto, existe uma elevada procura por um procedimento alternativo. O esforço necessário para o isolamento desta porção é desproporcionado em relação à quantidade isolada neste caso.



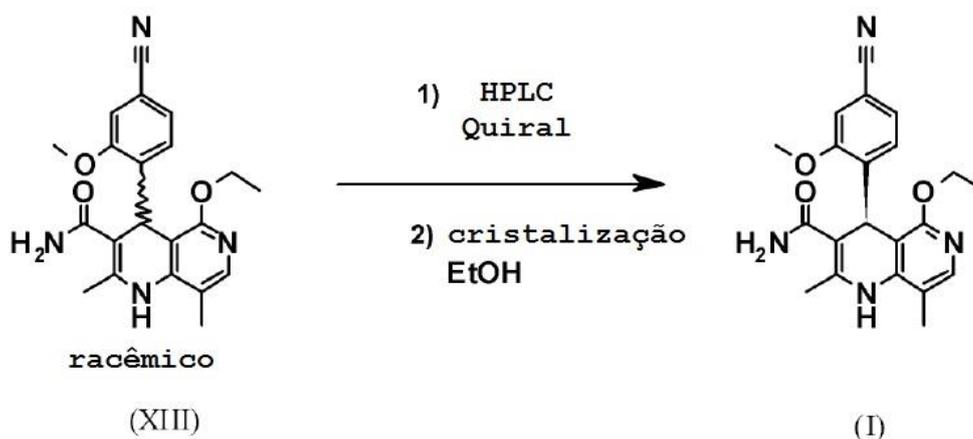
[00032] Verificou-se, surpreendentemente, que na reação do ácido

(XII) em THF, a amida (XIII) cristaliza diretamente a partir da solução e pode ser obtida com alto rendimento e pureza. Para este propósito, o ácido carboxílico (XII) em THF é reagido com 1,1 a 1,6 eq., de preferência, 1,3 a 1,4 eq. de 1,1'-carbodi-imidazol sob uma catálise de DMAP (5 a 15 % em moles, de preferência, 10 % em moles) para produzir o imidazolido, que ocorre a temperaturas entre 20 a 50 °C, tendo a abordagem preferencial provado estar inicialmente a 20 °C, em seguida, agitando durante 1 a 2 horas a esta temperatura e depois agitando adicionalmente a 50 °C durante 2 a 3 horas. Após a conclusão da ativação, 3 a 8 eq., de preferência, 4,5 eq. de hexametil dissilazano são adicionados e a mistura é fervida sob refluxo durante 16 a 24 horas, mas, de preferência, 16 horas. O composto de dissililamida resultante aqui pode ser opcionalmente isolado, mas provou-se que é vantajoso continuar em uma reação de uma única etapa. Portanto, uma vez terminada a reação, a mistura é resfriada para 0 a 3 °C e a mistura de água/ou em uma mistura com THF é adicionada, tendo provado ser vantajoso o uso de uma quantidade de água de 0,5 a 0,7 vezes (em relação ao reagente), sendo particularmente vantajoso uma quantidade de água de 0,52 vezes. A água pode ser adicionada diretamente ou como uma mistura com aproximadamente um equivalente até o dobro da quantidade de THF em volume. Depois do resfriamento brusco ser concluído, a mistura é aquecida sob refluxo durante 1 a 3 horas no total, de preferência, 1 hora. A mistura é resfriada a 0 °C e agitada durante 1 a 5 horas, de preferência, 3 horas, a esta temperatura, em seguida, o produto é isolado por filtração ou centrifugação. O produto é lavado com THF e água e seco sob vácuo a temperatura elevada (30 a 100 °C, de preferência, entre 60 °C a 90 °C ou entre 40 °C a 70 °C). Os rendimentos são muito elevados e são geralmente > 93 % do teórico. A pureza é geralmente > 99 % (HPLC, método a 100 %). O composto

(XIII) pode também ser obtido diretamente por reação com gás amônia na autoclave (cerca de 25 a 30 bar). Para este propósito, a pré-ativação acima descrita é realizada e a mistura de reação é aquecida sob pressão na presença de amônia gasosa. Após a conclusão da reação, a mesma é resfriada e o produto é filtrado. Os rendimentos e purezas assim obtidos são comparáveis.

[00033] Para produzir o composto de Fórmula (I), a mistura racêmica de amidas (XIII) deve ser separada em antípodas. Na síntese em escala de pesquisa publicada, uma fase quiral especificamente sintetizada foi usada para este propósito (preparada no local), a qual compreendia N-(díciclopropilmetil)-N²-metacrilóil-D-leucinamida como seletor quiral. Este seletor foi preparado em um processo de múltiplos estágios e, em seguida, polimerizado em gel de sílica especial. O metanol/acetato de etila serviu como o eluente. Uma desvantagem principal deste método foi a carga muito baixa, 30 mg por separação em uma coluna de cromatografia de 500 * 63 mm, de tal modo que existia uma elevada necessidade de encontrar um método de separação o mais eficaz quanto possível, que permite que a separação de antípodas seja realizada em uma faixa de multitonelada. Verificou-se, surpreendentemente, que a separação pode ser realizada em uma fase facilmente disponível comercialmente. Isto toma a forma da fase Chiralpak AS-V, 20 µm. O eluente usado foi uma mistura de metanol/acetonitrila 60:40. Esta mistura tem a grande vantagem de poder ser recuperada como eluente após processamento por destilação tendo a composição idêntica (60:40 corresponde ao azeótropo). Um processo muito eficiente é conseguido deste modo em que o rendimento da separação é > 47 % do teórico. A pureza óptica aqui é de > 93 % de e.e., mas de preferência, > 98,5 % de e.e.. Neste caso, a cromatografia pode ser realizada em uma coluna de cromatografia convencional, mas, de preferência, as técnicas

conhecidas pelos versados na técnica, tal como SMB ou Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) são usadas. Por exemplo, cerca de 500 kg da amida racêmica (XIII) foram separados com o uso de um sistema SMB, em que um rendimento do produto é obtido sob a forma de uma solução a 3 a 8 %, de preferência, a 5 a 7 % em uma mistura de metanol/acetoneitrila 60:40 e pode ser usado diretamente no "processamento final". Outras razões de mistura de solventes de acetoneitrila para metanol são também concebíveis (90:10 a 10:90). Alternativamente, outras misturas de solventes podem também ser usadas, no entanto, para a separação de SMB, tal como acetoneitrila/etanol em razões de mistura de 10:90 a 90:10. A razão de solvente particular depende parcialmente das propriedades técnicas do sistema SMB e deve ser ajustada, se apropriado (por exemplo, taxa de fluxo variável, reciclagem do solvente em um evaporador de filme fino).

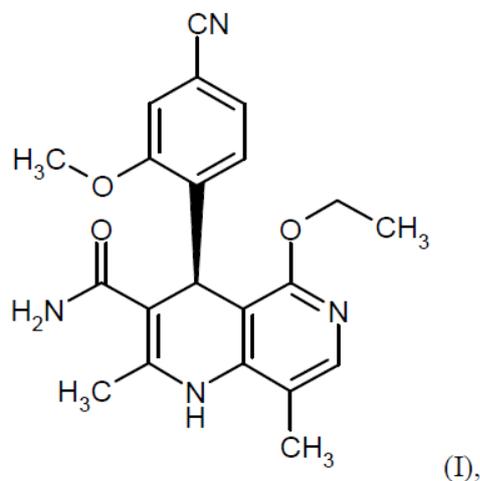


[00034] Uma vez que o composto de Fórmula (I) foi desenvolvido sob a forma de um comprimido, existe uma elevada demanda de que o composto isolado de Fórmula (I) seja isolado em uma forma cristalina definida em uma forma reprodutível de modo que uma biodisponibilidade reprodutível pode ser assegurada. Verificou-se, surpreendentemente, que o composto de Fórmula (I) pode ser cristalizado a partir de metanol, etanol, THF, acetoneitrila, e também de

misturas dos mesmos com água, em que apenas um polimorfo I é reproduzido, o qual tem um ponto de fusão definido de 252 °C. A título de vantagem, etanol ou etanol desnaturado é usado.

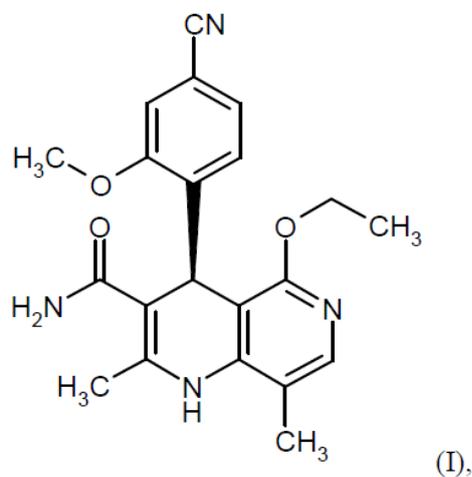
[00035] Processo de cristalização final: Para este propósito, a solução de produto a cerca de 5 a 7 % em metanol/acetonitrila a 60:40 (ou, se etanol/acetonitrila foi usado, uma solução a cerca de 3 a 4 % de etanol/acetonitrila a 50:50) proveniente da cromatografia é primeiramente submetida a uma filtração por partículas por razões de técnicas de GMP e, subseqüentemente, uma troca de solventes com etanol é realizada, de preferência, utilizando etanol desnaturado com tolueno. Para este propósito, a solução é repetidamente redestilada, concentrada e etanol fresco é adicionado a cada momento. Depois da troca, etanol suficiente é adicionado até que uma fase de solução é passada através do ponto de ebulição e depois é concentrada sob pressão atmosférica ou sob pressão ligeiramente reduzida até cerca de 3 a 4 vezes em volume, após o que o produto cristaliza. Este é resfriado até 0 °C e os cristais são então isolados e secos entre 40 a 50 °C sob vácuo. Os rendimentos são geralmente > 90 % do teórico. A pureza química alcançada é > 99,8 % e o teor é ~ 100 % aos critérios para produtos comerciais correspondes de acordo com as diretrizes da ICH. O solvente residual, no caso do etanol, é <0,02 %. A pureza óptica é >> 99 % e.e..

[00036] A presente invenção fornece o composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I



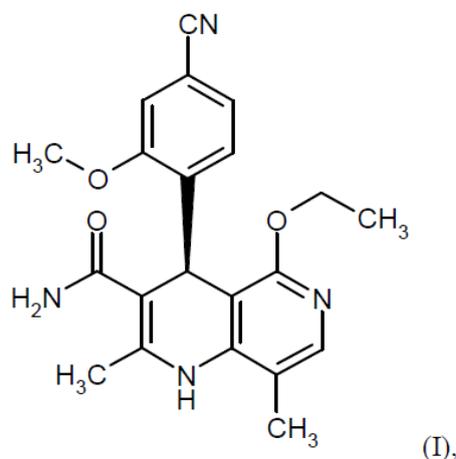
caracterizado pelo fato de que o difratograma de raios X do composto apresenta pico máximo de ângulo 2 teta a 8,5, 14,1, 17,2, 19,0, 20,5, 25,6, 26,5.

[00037] A presente invenção fornece, ainda, o composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I



caracterizado pelo fato de que o espectro de IR (IR-ATR) do composto apresenta banda máxima a 3475, 2230, 1681, 1658, 1606, 1572, 1485, 1255, 1136 e 1031 cm^{-1} .

[00038] A presente invenção fornece, ainda, o composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I



caracterizado pelo fato de que o espectro de Raman do composto apresenta banda máxima a 3074, 2920, 2231, 1601, 1577, 1443, 1327, 1267, 827 e 155 cm^{-1} .

[00039] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I), presente em um ou mais polimorfos ou como solvato em um solvente inerte, é agitado a uma temperatura de 20 °C a 120 °C e o composto de Fórmula (I) é isolado no polimorfo cristalino I.

[00040] Os solventes preferenciais para o processo de preparação do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I são metanol, etanol, THF, acetonitrila, e também misturas dos mesmos. É dada uma preferência particular ao etanol ou ao etanol desnaturado.

[00041] Uma faixa de temperatura preferencial para o processo de preparação do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I é de 20 °C a 90 °C.

[00042] A presente invenção fornece, ainda, um composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo (I) como descrito acima para o tratamento de distúrbios.

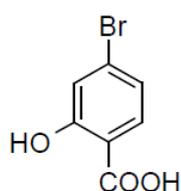
[00043] A presente invenção fornece, ainda, um medicamento que compreende um composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo (I) como descrito acima e nenhuma proporção maior de

qualquer outra forma do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina de polimorfo (I) como descrito acima. A presente invenção fornece, ainda, um medicamento que compreende um composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo (I) como descrito acima em mais de 90 por cento em peso com base na quantidade total do composto de Fórmula (I) presente sob a forma cristalina do polimorfo (I) como descrito acima.

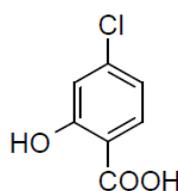
[00044] A presente invenção fornece, ainda, o uso do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I como descrito acima para preparar um medicamento para o tratamento de distúrbios cardiovasculares.

[00045] A presente invenção fornece, ainda, o método para o tratamento de distúrbios cardiovasculares pela administração de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo (I) como descrito acima.

[00046] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XIV) ou de Fórmula (XIVa)

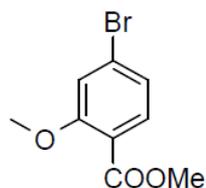


(XIV)

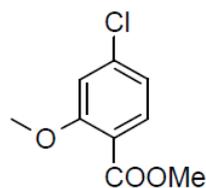


(XIVa)

é reagido por adição de sulfato de dimetila para produzir o composto de Fórmula (XV) ou (XVa)

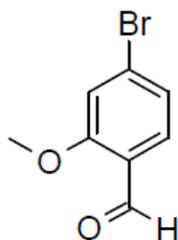


(XV)

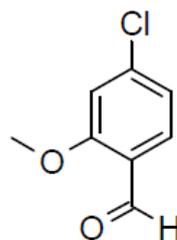


(XVa)

e os ésteres metílicos não isolados de Fórmula (XV) ou (XVa) são reduzidos com 1,21 eq. de REDAL (bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio) e 1,28 eq. de N-metilpiperazina para produzir o aldeído de Fórmula (XVI) ou (XVIa)

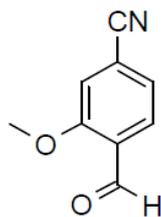


(XVI)



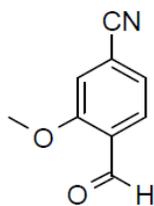
(XVIa),

e o aldeído (XVI) ou (XVIa) é reagido ainda sem isolamento para produzir a nitrila da Fórmula (VI)



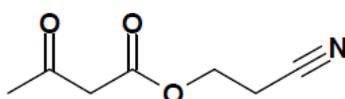
(VI).

[00047] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (VI)



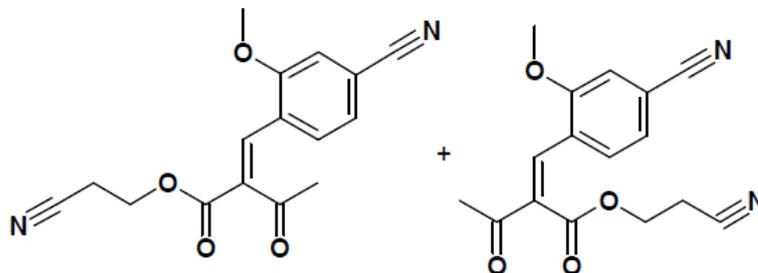
(VI)

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



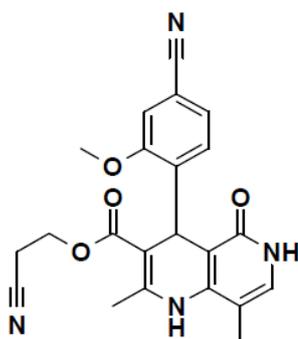
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b).



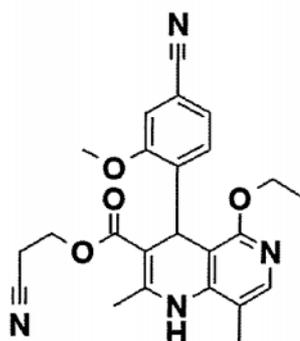
(VIII a+b)

[00048] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (X)



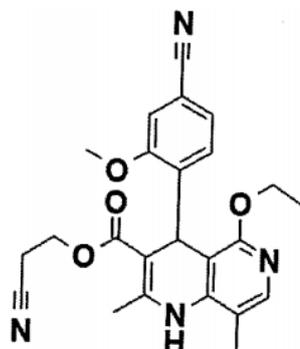
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



(XI)

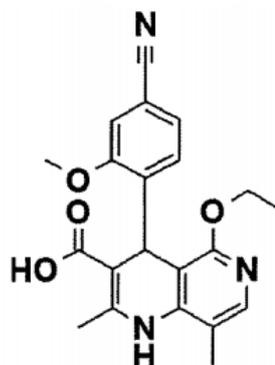
[00049] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XI)



(XI)

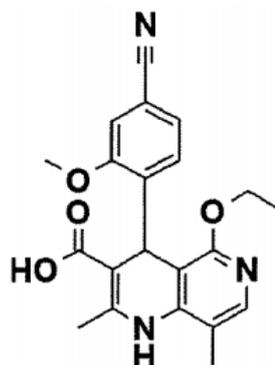
é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com

solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



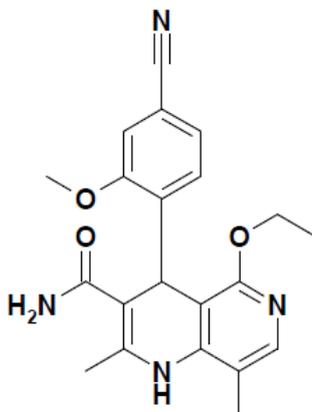
(XII)

[00050] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XII)



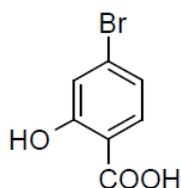
(XII)

é reagido em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente com carbodi-imidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, em uma segunda etapa, é aquecido sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas e, em uma terceira etapa, é hidrolisado em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)

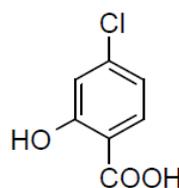


(XIII).

[00051] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XIV) ou de Fórmula (XIVa)

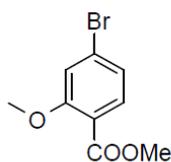


(XIV)

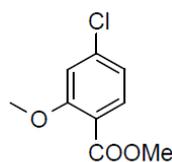


(XIVa)

é reagido por adição de sulfato de dimetila para produzir o composto de Fórmula (XV) ou (XVa)

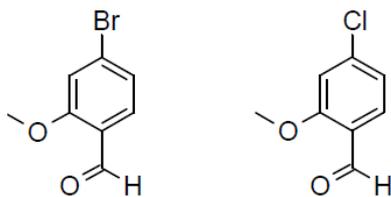


(XV)



(XVa)

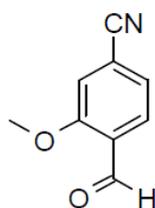
e os ésteres metílicos não isolados de Fórmula (XV) ou (XVa) são reduzidos com 1,21 eq. de REDAL (bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio) e 1,28 eq. de N-metilpiperazina para produzir o aldeído de Fórmula (XVI) ou (XVIa)



(XVI)

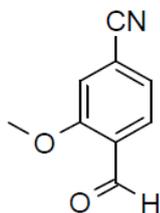
(XVIa),

e o aldeído (XVI) ou (XVIa) é reagido ainda sem isolamento, para produzir a nitrila da Fórmula (VI)



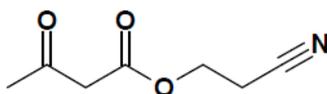
(VI)

e o composto de Fórmula (VI)



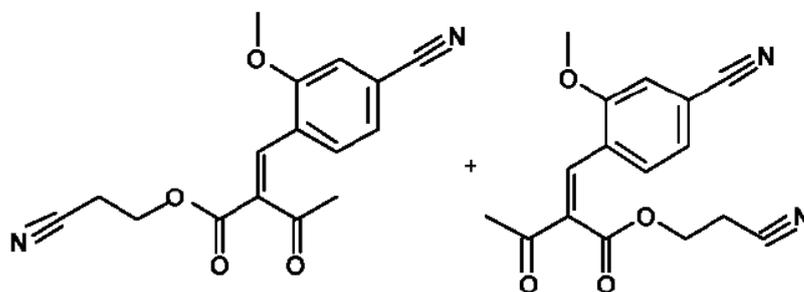
(VI)

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



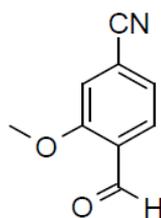
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b)



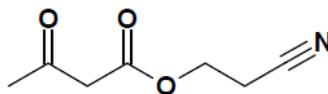
(VIII a+b).

[00052] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (VI)



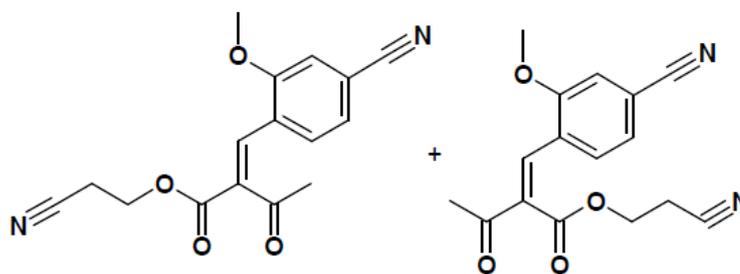
(VI)

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



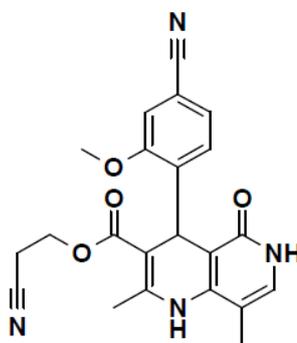
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b)



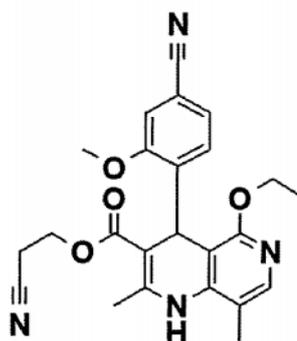
(VIII a+b)

e que o composto de Fórmula (X)



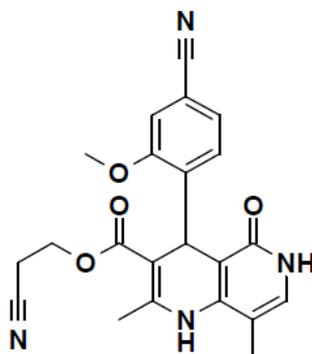
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



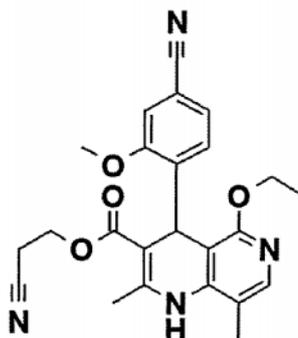
(XI)

[00053] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (X)



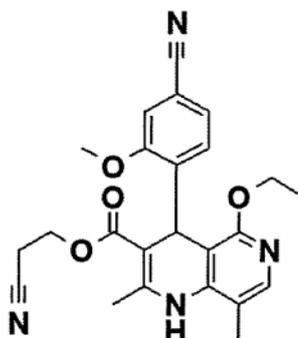
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



(XI)

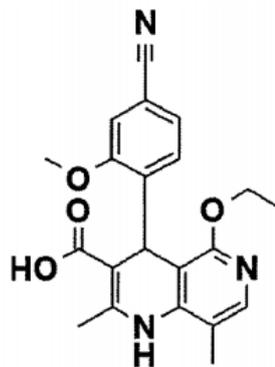
e que o composto de Fórmula (XI)



(XI)

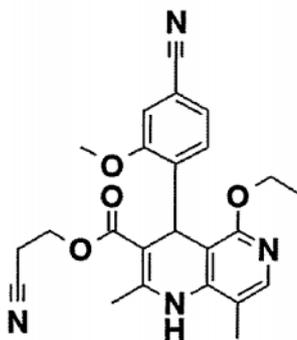
é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de

Fórmula (XII)



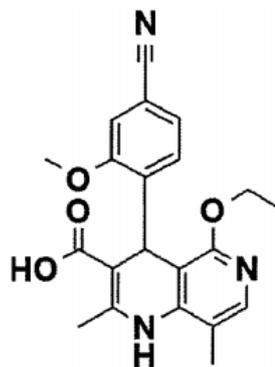
(XII)

[00054] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XI)



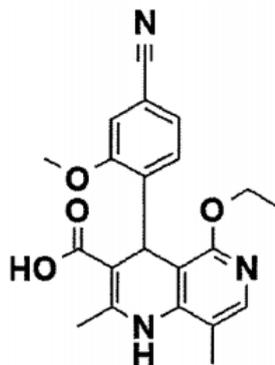
(XI)

é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



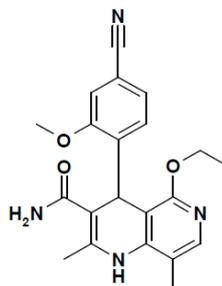
(XII)

e que o composto de Fórmula (XII)



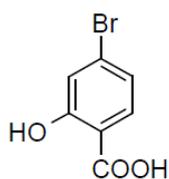
(XII)

é reagido em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente com carbodi-imidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, em uma segunda etapa, é aquecido sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas e, em uma terceira etapa, é hidrolisado em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)

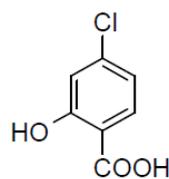


(XIII).

[00055] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XIV) ou de Fórmula (XIVa)



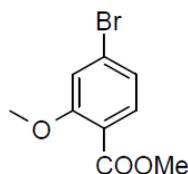
(XIV)



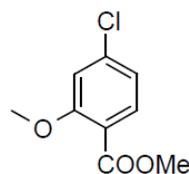
(XIVa)

é reagido por adição de sulfato de dimetila para produzir o composto

de Fórmula (XV) ou (XVa)

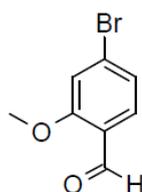


(XV)

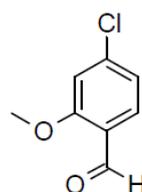


(XVa)

e os ésteres metílicos não isolados de Fórmula (XV) ou (XVa) são reduzidos com 1,21 eq. de REDAL (bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio) e 1,28 eq. de N-metilpiperazina para produzir o aldeído de Fórmula (XVI) ou (XVIa)

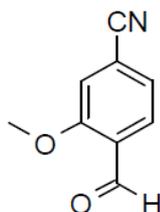


(XVI)



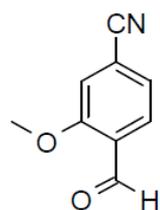
(XVIa),

e o aldeído (XVI) ou (XVIa) é reagido ainda sem isolamento, para produzir a nitrila da Fórmula (VI)



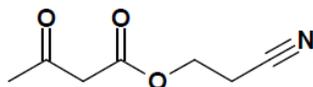
(VI)

e o composto de Fórmula (VI)



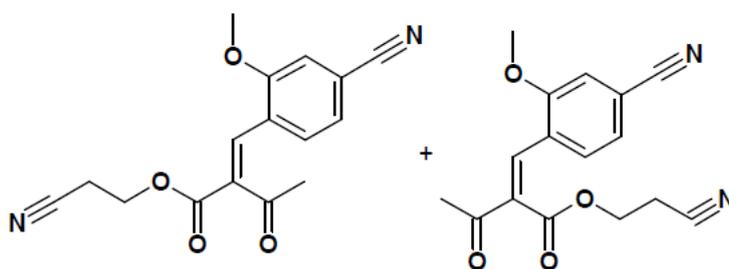
(VI)

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



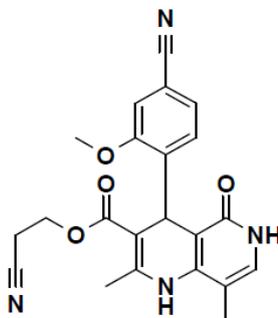
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b)



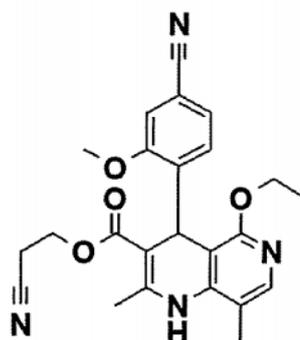
(VIII a+b)

e que o composto de Fórmula (X)



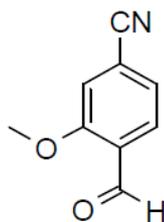
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



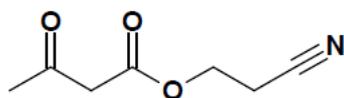
(XI)

[00056] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (VI)



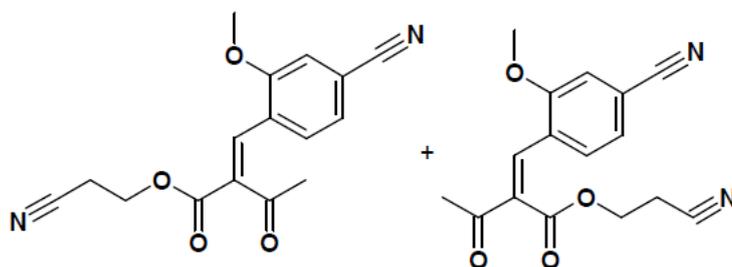
(VI)

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



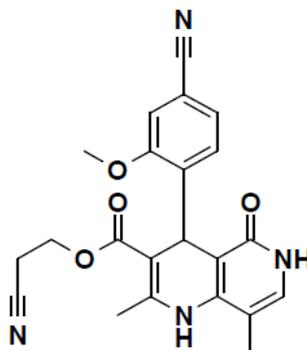
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b)



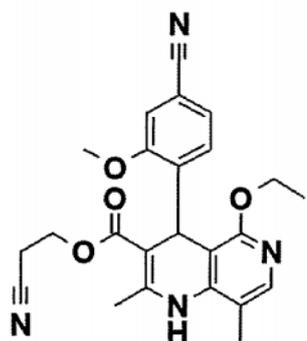
(VIII a+b)

e que o composto de Fórmula (X)



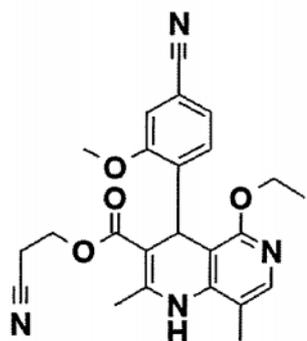
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



(XI)

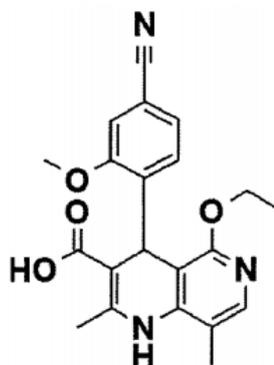
e que o composto de Fórmula (XI)



(XI)

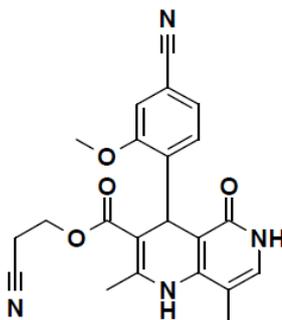
é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com

solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



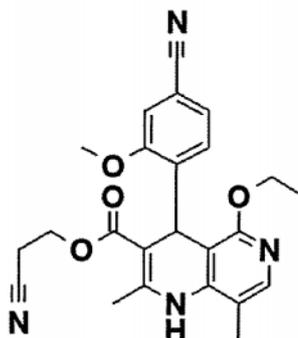
(XII)

[00057] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (X)



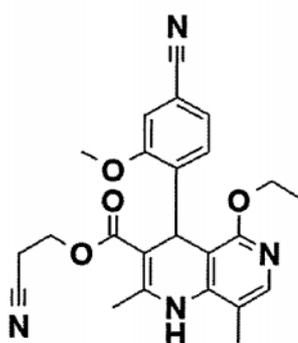
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



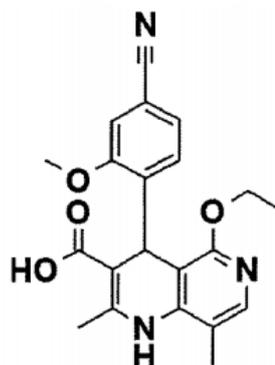
(XI)

e que o composto de Fórmula (XI)



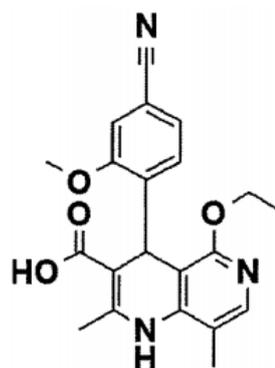
(XI)

é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



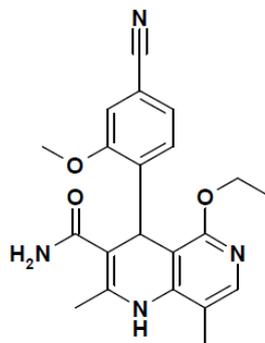
(XII)

e que o composto de Fórmula (XII)



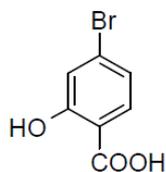
(XII)

é reagido em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente com carbodi-imidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, em uma segunda etapa, é aquecido sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas e, em uma terceira etapa, é hidrolisado em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)

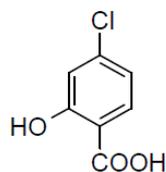


(XIII).

[00058] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XIV) ou de Fórmula (XIVa)

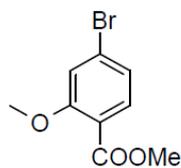


(XIV)

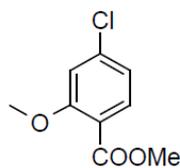


(XIVa)

é reagido por adição de sulfato de dimetila para produzir o composto de Fórmula (XV) ou (XVa)

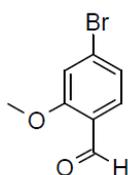


(XV)

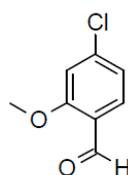


(XVa)

e os ésteres metílicos não isolados de Fórmula (XV) ou (XVa) são reduzidos com 1,21 eq. de REDAL (bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio) e 1,28 eq. de N-metilpiperazina para produzir o aldeído de Fórmula (XVI) ou (XVIa)

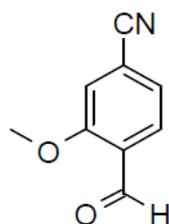


(XVI)



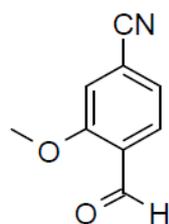
(XVIa),

e o aldeído (XVI) ou (XVIa) é reagido ainda sem isolamento, para produzir a nitrila da Fórmula (VI)



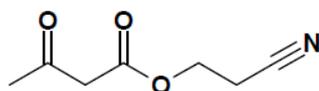
(VI)

e o composto de Fórmula (VI)



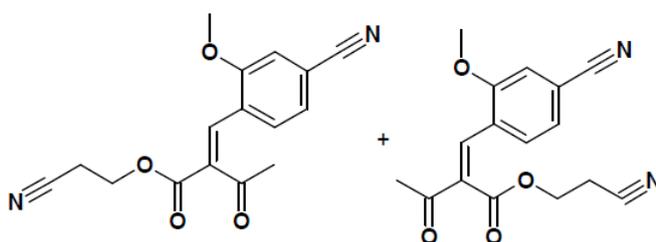
(VI)

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



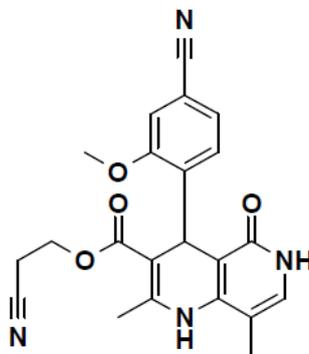
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b)



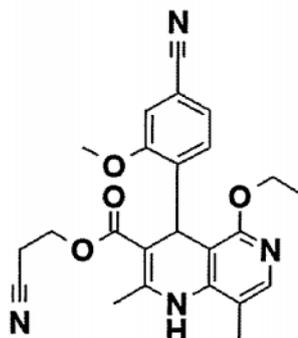
(VIII a+b)

e que o composto de Fórmula (X)



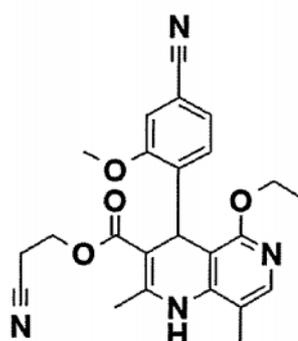
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



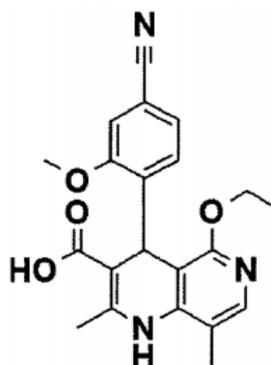
(XI)

e que o composto de Fórmula (XI)



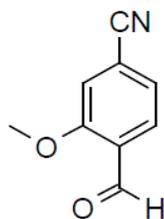
(XI)

é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



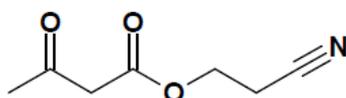
(XII)

[00059] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (VI)



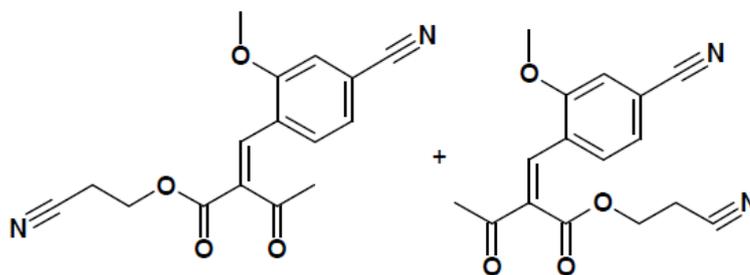
(VI)

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



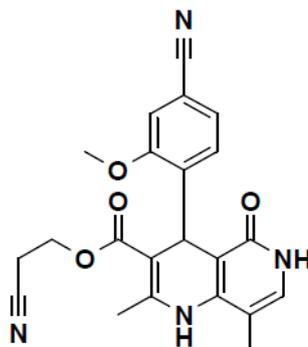
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b)



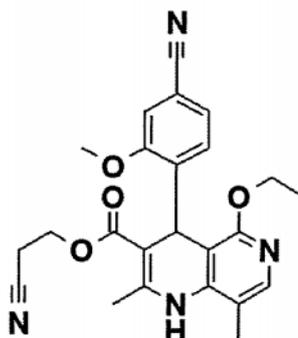
(VIII a+b)

e que o composto de Fórmula (X)



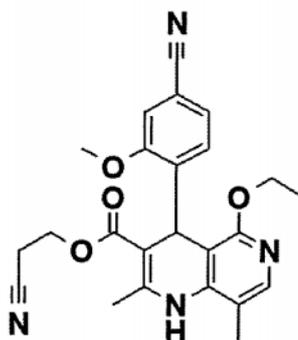
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



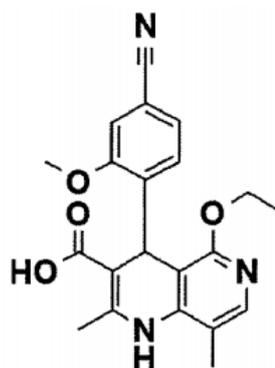
(XI)

e que o composto de Fórmula (XI)



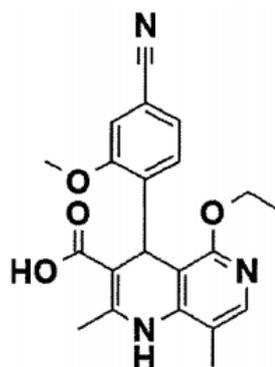
(XI)

é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



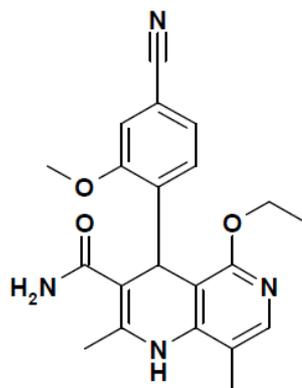
(XII)

e que o composto de Fórmula (XII)



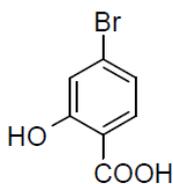
(XII)

é reagido em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente com carbodi-imidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, em uma segunda etapa, é aquecido sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas e, em uma terceira etapa, é hidrolisado em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)

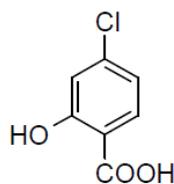


(XIII).

[00060] A presente invenção fornece, ainda, um processo para a preparação do composto de Fórmula (I), caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (XIV) ou de Fórmula (XIVa)

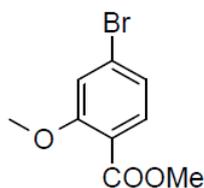


(XIV)

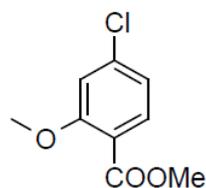


(XIVa)

é reagido por adição de sulfato de dimetila para produzir o composto de Fórmula (XV) ou (XVa)

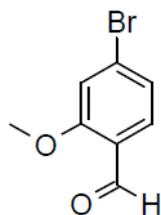


(XV)

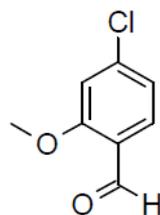


(XVa)

e os ésteres metílicos não isolados de Fórmula (XV) ou (XVa) são reduzidos com 1,21 eq. de REDAL (bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio) e 1,28 eq. de N-metilpiperazina para produzir o aldeído de Fórmula (XVI) ou (XVIa)

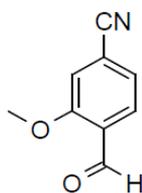


(XVI)



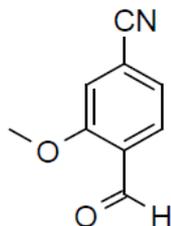
(XVIa),

e o aldeído (XVI) ou (XVIa) é reagido ainda sem isolamento, para produzir a nitrila da Fórmula (VI)



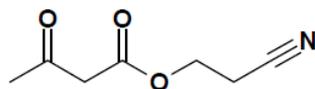
(VI),

e o composto de Fórmula (VI)



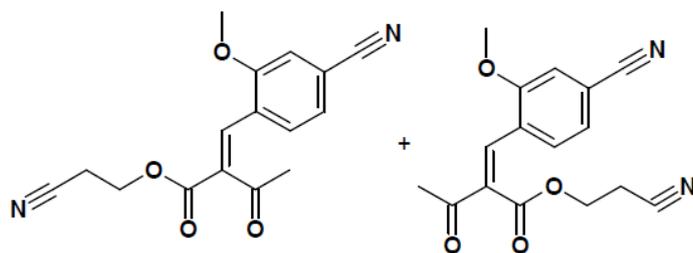
(VI),

dissolvido em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C é reagido com o composto de Fórmula (VII)



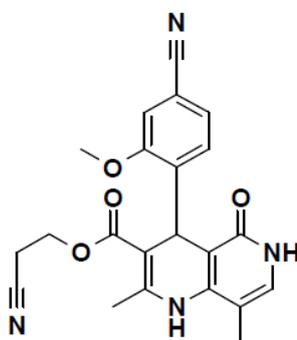
(VII)

para produzir os compostos (VIIIa+b)



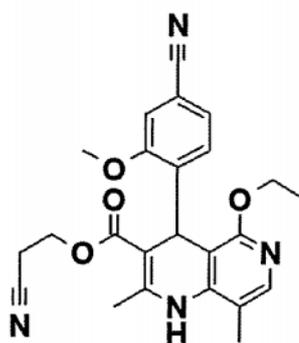
(VIII a+b)

e que o composto de Fórmula (X)



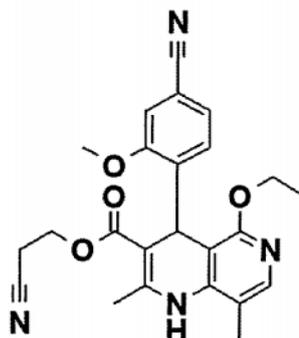
(X),

é reagido durante agitação com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida a 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)



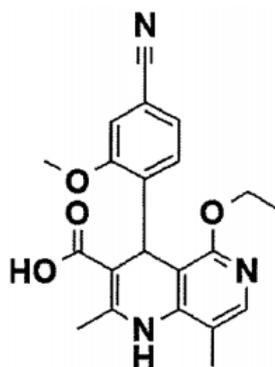
(XI)

e que o composto de Fórmula (XI)



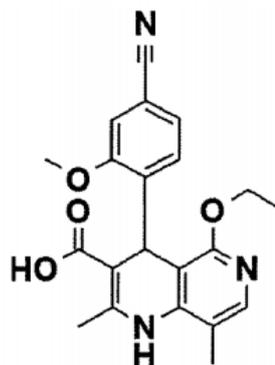
(XI)

é saponificado em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



(XII)

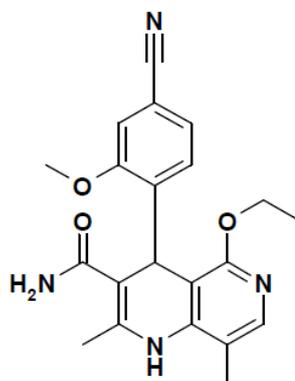
e que o composto de Fórmula (XII)



(XII)

é reagido em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente com carbodi-imidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina, em uma segunda etapa, é aquecido sob refluxo

em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas e, em uma terceira etapa, é hidrolisado em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)



(XIII).

[00061] O processo de cristalização é muito robusto e proporciona o composto de Fórmula I sob a forma cristalina do polimorfo I de um modo reprodutível (p.f. 252 °C). Surpreendentemente, também é possível utilizar um material com purzas ópticas mais baixas no processo de cristalização e foi demonstrado que, mesmo um material com 93 % de e.e. ainda dá origem, após cristalização, a > 99 % e.e..

[00062] O composto de Fórmula (I) é geralmente micronizado para ser formulado em produtos farmacêuticos. Verificou-se que o composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I possui propriedades de estabilidade muito boas (mesmo em elevada umidade do ar) e pode ser armazenado sem qualquer problema durante > 2 anos.

[00063] Com a nova síntese de acordo com a invenção, é possível preparar o composto de Fórmula (I), de um modo muito eficiente. O processo oferece vantagens consideráveis em comparação com a técnica anterior em relação à escalabilidade e ao desempenho técnico. O rendimento global é significativamente maior em comparação com os dados publicados e excelentes purzas do ingrediente ativo são também alcançadas. O novo processo permite a preparação

econômica e reprodutível do composto de Fórmula (I) definido sob a forma cristalina do polimorfo I, a qual a existência na técnica anterior não foi descrita em nenhum lugar.

[00064] Usando o processo de acordo com a invenção aqui apresentado, 200 kg de material já foram preparados com êxito para ensaios clínicos.

[00065] Os compostos de acordo com a invenção, o composto de Fórmula (I) e os compostos de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I atuam como antagonistas do receptor de mineralocorticoides e apresentam um espectro imprevisível e útil de atividade farmacológica. Eles são, portanto, adequados para uso como medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios em seres humanos e animais.

[00066] Os compostos da invenção são adequados para a profilaxia e/ou tratamento de vários distúrbios e condições relacionadas com a doença, especialmente de distúrbios caracterizados quer por um aumento da concentração de aldosterona no plasma ou por uma alteração na concentração de aldosterona no plasma em relação à concentração de renina no plasma, ou associado com essas alterações. Exemplos incluem: hiperaldosteronismo primário idiopático, hiperaldosteronismo associado com hiperplasia adrenal, adenomas adrenais e/ou carcinoma adrenais, hiperaldosteronismo associado com cirrose do fígado, hiperaldosteronismo associado com a insuficiência cardíaca e hiperaldosteronismo (relativa) associado com hipertensão essencial.

[00067] Os compostos da invenção também são adequados, devido ao seu mecanismo de ação, para a profilaxia da morte cardíaca súbita em doentes com maior risco de morrer por morte cardíaca súbita. Em particular, estes são pacientes que sofrem, por exemplo, de qualquer um dos distúrbios a seguir: hipertensão primária e secundária, doença

cardíaca hipertensa com ou sem insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão resistente ao tratamento, insuficiência cardíaca aguda e crônica, doença cardíaca coronária, angina de peito estável e instável, isquemia do miocárdio, infarto do miocárdio, cardiomiopatias dilatáveis, cardiomiopatias primárias herdadas, por exemplo, síndrome de Brugada, cardiomiopatias causadas pela doença de Chagas, choque, aterosclerose, arritmia atrial e ventricular, ataques transitórios e isquêmicos, acidente vascular cerebral, distúrbios cardiovasculares inflamatórios, distúrbios vasculares cardíacos e periféricos, distúrbios do fluxo sanguíneo periférico, distúrbios oclusivos arteriais, tais como claudicação intermitente, disfunção ventricular assintomática esquerda, miocardite, alterações hipertróficas do coração, hipertensão pulmonar, espasmos das artérias coronárias e artérias periféricas, trombozes, doenças tromboembólicas e vasculite.

[00068] Os compostos da invenção também podem ser usados para a profilaxia e/ou tratamento da formação de edema, por exemplo, edema pulmonar, edema renal ou edema cardíaco relacionado com insuficiência cardíaca e reestenoses, tais como após terapias de trombólise, angioplastias transluminais percutâneas (PTA) e angioplastias coronárias transluminais percutânea (PTCA), transplantes de coração e operações de *bypass*.

[00069] Os compostos da invenção são ainda adequados para uso como um diurético poupador de potássio e para distúrbios de eletrólitos, por exemplo, hipercalcemia, hipernatremia ou hipocalemia.

[00070] Os compostos da invenção são igualmente adequados para o tratamento de distúrbios renais, tais como insuficiência renal aguda e crônica, doença renal hipertensiva, nefrite arteriosclerótica (crônica e intersticial), nefrosclerose, insuficiência renal crônica e distúrbios renais císticos, para a prevenção de lesão renal, que pode ser causada, por exemplo, por imunossupressores tais como ciclosporina

A no caso de transplantes de órgãos, e para o câncer renal.

[00071] Os compostos da invenção podem, adicionalmente, ser usados para a profilaxia e/ou tratamento da diabetes mellitus e das sequelas diabéticas, por exemplo, neuropatia e nefropatia.

[00072] Os compostos da invenção também podem ser usados para a profilaxia e/ou tratamento de microalbuminúria, por exemplo, causada por diabetes mellitus ou pressão arterial elevada, e proteinúria.

[00073] Os compostos da invenção também são adequados para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios associados quer com um aumento na concentração plasmática de glicocorticoides ou com um aumento local da concentração de glicocorticoides no tecido (por exemplo, do coração). Os exemplos incluem: disfunções renais que levam à superprodução de glicocorticoides (síndrome de Cushing), tumores adrenocorticais com superprodução de glicocorticoides resultante, e tumores da hipófise, que autonomamente produzem ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e, assim, levam a hiperplasias adrenais com doença de Cushing resultante.

[00074] Os compostos da invenção podem, adicionalmente, ser usados para a profilaxia e/ou tratamento da obesidade, da síndrome metabólica e de apneia obstrutiva do sono.

[00075] Os compostos da invenção também podem ser usados para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios inflamatórios causados, por exemplo, por vírus, espiroquetas, fungos, bactérias ou micobactérias, e distúrbios inflamatórios de etiologia desconhecida, tais como a poliartrite, lúpus eritematoso, periarterite ou poliartrite, dermatomiosite, esclerodermia e sarcoidose.

[00076] Os compostos da invenção podem ainda ser usados para o tratamento de distúrbios nervosos centrais, tais como depressão, estados de ansiedade e dor crônica, especialmente a enxaqueca, e

para distúrbios neurodegenerativos tais como a doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

[00077] Os compostos da invenção também são adequados para a profilaxia e/ou tratamento de dano vascular, por exemplo, seguindo os procedimentos tais como a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA), implantação de stent, angioscopias coronárias, reoclusão ou reestenose após operações de *bypass*, e para a disfunção endotelial, para a doença de Raynaud, para tromboangeíte obliterante (síndrome de Buerger) e para a síndrome de zumbido.

[00078] A presente invenção fornece, ainda, o uso dos compostos de acordo com a invenção para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios, especialmente, os distúrbios acima mencionados.

[00079] A presente invenção fornece, ainda, o uso dos compostos de acordo com a invenção para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios, em particular, os distúrbios mencionados acima.

[00080] A presente invenção fornece, ainda, um processo para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios, em particular, os distúrbios acima mencionados, usando uma quantidade eficaz de pelo menos um dos compostos de acordo com a invenção.

[00081] Os compostos de acordo com a invenção podem ser usados sozinhos ou, se necessário, em combinação com outros compostos ativos. A presente invenção fornece, ainda, medicamentos que contém pelo menos um dos compostos de acordo com a invenção e um ou mais compostos ativos adicionais, em particular, para o tratamento e/ou prevenção dos distúrbios acima referidos. Os exemplos preferenciais de compostos ativos adequados para combinações incluem:

- compostos ativos que baixam a pressão sanguínea, por exemplo, e com preferência, do grupo dos antagonistas do cálcio,

antagonistas de angiotensina AII, inibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inibidores de renina, bloqueadores do receptor-alfa, bloqueadores de beta-receptores e inibidores da Rho cinase;

- diuréticos, especialmente, diuréticos de alça e tiazidas e diuréticos semelhantes à tiazida;

- agentes antitrombóticos, por meio de exemplo e com preferência, do grupo dos inibidores da agregação de plaquetas, dos anticoagulantes ou das substâncias pró-fibrinolíticas;

- compostos ativos que alteram o metabolismo lipídico, por exemplo, e com a preferência, do grupo dos agonistas dos receptores da tiroide, os inibidores da síntese do colesterol, tais como, a título de exemplo e de preferência, inibidores da HMG-CoA redutase ou inibidores da síntese de esqualeno, inibidores de ACAT, inibidores de CETP, inibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gama e/ou PPAR-delta, inibidores da absorção de colesterol, inibidores de lipase, adsorventes de ácidos biliares poliméricos, inibidores da reabsorção de ácidos biliares e antagonistas de lipoproteína (a);

- nitratos orgânicos e doadores de NO, por exemplo, nitroprussiato de sódio, nitroglicerina, mononitrato de isossorbida, dinitrato de isossorbida, molsidomina ou SIN-1, e NO inalado;

- compostos que têm um efeito inotrópico positivo, por exemplo, glicosídeos cardíacos (digoxina), agonistas beta-adrenérgicos e dopaminérgicos, tais como isoproterenol, adrenalina, noradrenalina, dopamina e dobutamina;

- compostos que inibem a degradação do monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) e/ou monofosfato de adenosina cíclica (cAMP), por exemplo, inibidores de fosfodiesterases (PDE) 1, 2, 3, 4 e/ou 5, especialmente inibidores de PDE 5, tais como sildenafil, vardenafil e tadalafil, e PDE 3 inibidores tais como amrinona e milrinona;

- peptídeos natriuréticos, por exemplo, "peptídeo natriurético atrial" (ANP, anaritida), "peptídeo natriurético tipo B" ou "peptídeo natriurético cerebral" (BNP, nesiritida), "peptídeo natriurético tipo C" (CNP) e urodilatina;
- sensibilizadores de cálcio, um exemplo preferencial sendo levosimendan;
- estimuladores independentes de NO, mas dependentes de heme da guanilato ciclase, tais como especialmente os compostos descritos nos documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 e WO 03/095451;
- ativadores independentes de NO- e de heme da guanilato ciclase, tais como especialmente os compostos descritos nos documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 e WO 02/070510;
- inibidores da elastase de neutrófilos humanos (HNE), por exemplo, sivelestat ou DX-890 (Reltran);
- compostos que inibem a cascata de transdução de sinal, por exemplo, inibidores de tirosina-cinase, especialmente sorafenib, imatinib, gefitinib e erlotinib; e/ou
- compostos que influenciam o metabolismo energético do coração, os exemplos preferenciais sendo etomoxir, dicloroacetato, ranolazina ou trimetazidina.

[00082] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um diurético, a título de exemplo, e com preferência, furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerol, isossorbida, manitol, amilorida ou triantereno.

[00083] Os agentes que reduzem a pressão arterial são, de preferência, compreendidos como sendo os compostos do grupo dos antagonistas do cálcio, antagonistas da angiotensina AII, inibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inibidores de renina, bloqueadores de alfa-receptores, bloqueadores de beta-receptores, inibidores da Rho cinase e os diuréticos.

[00084] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de cálcio, a título de exemplo e com preferência, nifedipina, amlodipina, verapamil ou diltiazem.

[00085] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos da invenção são administrados em combinação com um antagonista de angiotensina AII, exemplos preferenciais são o losartan, candesartan, valsartan, telmisartan ou embusartan.

[00086] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de ACE, a título de exemplo e com preferência, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril ou trandopril.

[00087] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de endotelina, a título de exemplo e com preferência, bosentana, darusentana, ambrisentana ou sitaxsentana.

[00088] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos da invenção são administrados em combinação com um inibidor da renina, sendo exemplos preferenciais, aliscireno, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 ou SPP-1148.

[00089] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em

combinação com um bloqueador de alfa-1-receptor, a título de exemplo e com preferência, prazosina.

[00090] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um bloqueador de beta-receptores, a título de exemplo e com preferência, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol ou bucindolol.

[00091] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da cinase rho, a título de exemplo e com preferência, fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 ou BA-1049.

[00092] Os agentes antitrombóticos (antitrombóticos) são, de preferência, compreendidos como sendo compostos do grupo dos inibidores da agregação de plaquetas, de anticoagulantes ou de substâncias profibrinolíticas.

[00093] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de agregação de plaquetas, a título de exemplo e com preferência, aspirina, clopidogrel, ticlopidina ou dipiridamol.

[00094] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da trombina, a título de exemplo e com preferência, ximelagatrano, melagatrano, bivalirudina ou clexano.

[00095] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em

combinação com um antagonista de GPIIb/IIIa, a título de exemplo e com preferência, tirofiban ou abciximab.

[00096] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor do fator Xa, a título de exemplo e com preferência, rivaroxabano (BAY 59-7939), DU-176b, apixabano, otamixabano, fidexabano, razaxabano, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 ou SSR-128428.

[00097] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com a heparina ou com um derivado de heparina de baixo peso molecular (LMW).

[00098] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um antagonista de vitamina K, a título de exemplo e com preferência, a cumarina.

[00099] Os modificadores do metabolismo de lipídeos são, de preferência, compreendidos como sendo os compostos do grupo dos inibidores de CETP, agonistas do receptor da tiroide, os inibidores da síntese do colesterol, tais como inibidores da HMG-CoA redutase ou inibidores da síntese de esqualeno, os inibidores de ACAT, inibidores de MTP, agonistas PPAR-alfa, PPAR-gama e/ou PPAR-delta, inibidores da absorção de colesterol, adsorventes de ácidos biliares poliméricos, inibidores da reabsorção de ácidos biliares, inibidores da lipase e antagonistas da lipoproteína (a).

[000100] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de CETP, a título de exemplo e com preferência, torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-

7499 ou vacina de CETP (Avant).

[000101] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um agonista do receptor da tiroide, a título de exemplo e com preferência, D-tiroxina, 3,5,3'-tri-iodotironina (T3), CGS 23425 ou axitiroma (CGS 26214).

[000102] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da HMG-CoA redutase da classe das estatinas, a título de exemplo e com preferência, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina ou pitavastatina.

[000103] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da síntese de esqualeno, a título de exemplo e com preferência, BMS-188494 ou TAK-475.

[000104] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de ACAT, a título de exemplo e com preferência, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba ou SMP-797.

[000105] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de MTP, a título de exemplo e com preferência, implitapida, BMS-201038, R-103757 ou JTT-130.

[000106] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um agonista PPAR-gama, a título de exemplo e com preferência, pioglitazona ou rosiglitazona.

[000107] Em uma modalidade preferencial da invenção, os

compostos da invenção são administrados em combinação com um agonista PPAR-delta, sendo os exemplos preferenciais GW-501516 ou BAY 68-5042.

[000108] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da absorção do colesterol, a título de exemplo e com preferência, ezetimiba, tiquesida ou pamaquesida.

[000109] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor de lipase, a título de exemplo e com preferência, o orlistato.

[000110] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um adsorvente de ácidos biliares polimérico, a título de exemplo e com preferência, colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel ou colestimida.

[000111] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com um inibidor da reabsorção de ácidos biliares, a título de exemplo e com preferência, inibidores de ASBT (= IBAT), por exemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 ou SC-635.

[000112] Em uma modalidade preferencial da invenção, os compostos de acordo com a invenção são administrados em combinação com uma lipoproteína (a) antagonista, a título de exemplo e com preferência, gemcabeno cálcio (CI-1027) ou ácido nicotínico.

[000113] A presente invenção fornece, ainda, medicamentos que compreendem pelo menos um composto de acordo com a invenção, normalmente em conjunto com um ou mais excipientes inertes, não tóxicos, farmacologicamente adequados, e seu uso para os propósitos acima mencionados.

[000114] Os compostos de acordo com a invenção podem atuar sistemicamente e/ou localmente. Para este propósito, eles podem ser administrados de um modo adequado, por exemplo, por via oral, parentérica, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, retal, dérmica, transdérmica, conjuntival ou ótica, ou como um implante ou stent.

[000115] Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados em formas de administração adequadas para estas vias de administração.

[000116] As formas de administração adequadas para administração oral são aquelas que funcionam de acordo com a técnica anterior e liberam os compostos de acordo com a invenção rapidamente e/ou de uma forma modificada e que contêm os compostos de acordo com a invenção sob a forma cristalina e/ou sob a forma amorfa e/ou na forma dissolvida, por exemplo, comprimidos (comprimidos não revestidos ou revestidos, por exemplo, com revestimentos resistentes ao suco gástrico ou retardantes de dissolução ou insolúveis que controlam a liberação do composto de acordo com a invenção), comprimidos ou filmes/oblatos, que se desintegram rapidamente na cavidade oral, filmes/liofilizados, cápsulas (por exemplo, cápsulas de gelatina duras ou macias), comprimidos revestidos com açúcar, grânulos, péletes, pós, emulsões, suspensões, aerossóis ou soluções.

[000117] A administração parentérica pode ser conseguida evitando-se uma etapa de reabsorção (por exemplo, por via intravenosa, intra-arterial, intracardíaca, intraespinal ou intralombbar) ou com a inclusão de uma reabsorção (por exemplo, por via intramuscular, subcutânea, intracutânea, percutânea ou intraperitoneal). As formas de administração adequadas para administração parentérica incluem preparações para injeção e infusão sob a forma de soluções, suspensões, emulsões, liofilizados ou pós estéreis.

[000118] Para as outras vias de administração, os exemplos

adequados são as formas de medicamento inalável (incluindo inaladores de pós, nebulizadores), gotas nasais, soluções ou aspersões, comprimidos, filmes/oblatos ou cápsulas para administração lingual, sublingual ou bucal, supositórios, preparações para ouvidos ou olhos, cápsulas vaginais, suspensões aquosas (loções, misturas para agitação), suspensões lipofílicas, pomadas, cremes, sistemas terapêuticos transdérmicos (por exemplo, pensos), leite, pastas, espumas, pós para polvilhamento, implantes ou *stents*.

[000119] A administração oral e a parentérica são as preferenciais, especialmente a administração oral e intravenosa.

[000120] Os compostos de acordo com a invenção podem ser convertidos para as formas de administração mencionadas. Isto pode ser realizado de um modo conhecido *per se* por mistura com excipientes farmacologicamente adequados, inertes e não tóxicos. Estes excipientes incluem carreadores (por exemplo, celulose microcristalina, lactose, manitol), solventes (por exemplo, glicóis de polietilenos líquidos), agentes emulsionantes e dispersantes ou agentes umectantes (por exemplo, dodecil sulfato de sódio, oleato de polioxissorbitano), ligantes (por exemplo, polivinilpirrolidona), sintéticos e polímeros naturais (por exemplo, albumina), estabilizantes (por exemplo, antioxidantes, por exemplo, ácido ascórbico), corantes (por exemplo, pigmentos inorgânicos, por exemplo, óxidos de ferro) e corretores de sabor e/ou odor.

[000121] Em geral, verificou-se ser vantajoso, no caso da administração parentérica, a administração de quantidades de cerca de 0,001 a 1 mg/kg, de preferência, de cerca de 0,01 a 0,5 mg/kg, de peso corporal para alcançar resultados eficazes. No caso da administração oral a dosagem é cerca de 0,01 a 100 mg/kg, de preferência, de cerca de 0,01 a 20 mg/kg e muito particularmente de preferência, de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

[000122] No entanto, pode ser necessário, se for caso, desviar-se das quantidades indicadas, especificamente como uma função do peso corporal, via de administração, da resposta individual ao composto ativo, da natureza da preparação e do tempo ou intervalo durante o qual a administração ocorre. Assim, em alguns casos, menos do que a quantidade mínima acima mencionada pode ser suficiente, enquanto que em outros casos, o limite superior mencionado deve ser excedido. No caso da administração de quantidades maiores, pode ser aconselhável dividi-las em várias doses individuais ao longo do dia.

[000123] Os exemplos de trabalho que seguem ilustram a invenção. A invenção não se restringe aos exemplos.

[000124] A menos que indicado de outra forma, as porcentagens nos testes e exemplos que seguem são porcentagens em peso; as partes são partes em peso. As razões de solventes, taxas de diluição e dados de concentração para as soluções de líquido/líquido são em cada caso com base no volume.

Parte experimental

Abreviações e Acrônimos:

MS: espectrometria de massa

HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência

DMF: dimetilformamida

solução de Red-Al em tolueno: solução de bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio em tolueno

THF: tetra-hidrofurano

Aqu. HCl: ácido clorídrico aquoso

DMAP: 4-(dimetilamino)piridina

Exemplos

Exemplo 1

4-bromo-2-metoxibenzoato de metila (XV)

[000125] 3,06 kg (22,12 mol) de carbonato de potássio são inicialmente carregados em 3,6 L de acetona e aquecidos refluxo. À esta suspensão são adicionados 1,2 kg de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (5,53 mol), suspenso em 7,8 L de acetona e é ainda lavada com 0,6 L de acetona. A suspensão é aquecida sob refluxo durante 1 hora (evolução vigorosa de gás!). 2,65 kg (21,01 mol) de sulfato de dimetila são, em seguida, adicionados ao longo de 4 horas, durante a fervura. A mistura é subsequentemente agitada sob refluxo durante 2,5 horas. O solvente é, em grande parte, removido por destilação (até o ponto de agitabilidade) e 12 L de tolueno são adicionados e a acetona residual é, em seguida, removida por destilação a 110 °C. Cerca de 3 L de destilado são removidos por destilação, sendo este completado por adição de mais de 3 L de tolueno à mistura. A mistura é deixada resfriar até 20 °C e 10,8 L de água são adicionados e com agitação vigorosa. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída mais uma vez com 6,1 L de tolueno. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 3 L de solução saturada de cloreto de sódio e a fase de tolueno é concentrada até cerca de 4 L. A determinação do teor por evaporação de uma porção resulta em um rendimento convertido de 1,306 kg (96,4 % do teórico). A solução é usada diretamente no estágio subsequente.

Método A de HPLC: RT (temperatura ambiente) cerca de 11,9 min.

MS (EIpos): $m/z = 245 [M+H]^+$

^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 3,84$ (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,62 (d, 1H).

Exemplo 2

4-Bromo-2-metoxi benzaldeído (XVI)

[000126] 1,936 kg (6,22 mol) de uma solução de Red-Al a 65 % em tolueno é carregado com 1,25 L de tolueno a -5 °C. A esta solução

adiciona-se 0,66 kg (6,59 mol) de 1-metil piperazina, que é lavada com 150 ml de tolueno, mantendo a temperatura entre -7 e -5 °C. A mistura é, em seguida, deixada sob agitação a 0 °C durante 30 minutos. Esta solução é então adicionada a uma solução de 1,261 kg (5,147 mol) de 4-bromo-2-metoxi benzoato de metila (XV), dissolvida em 4 L de tolueno, mantendo a temperatura entre - 8 a 0 °C. Após o enxágue adicional duas vezes com 0,7 L de tolueno, a mistura é então agitada a 0 °C durante 1,5 horas. Para o processamento, a solução é adicionada a ácido sulfúrico aquoso frio a 0 °C (12,5 L de água + 1,4 kg de ácido sulfúrico concentrado). A temperatura deverá aumentar no máximo a 10 °C (adição lenta). O pH é ajustado para pH 1, se necessário, por adição de mais ácido sulfúrico. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída com 7,6 L de tolueno. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 5,1 L de água e, em seguida, são substancialmente concentradas, e o resíduo é absorvido em 10 L de DMF. A solução é novamente concentrada até um volume de cerca de 5 L. A determinação do teor por evaporação de uma porção resulta em um rendimento convertido de 1,041 kg (94,1 % do teórico). A solução é usada diretamente no estágio subsequente.

Método A de HPLC: RT de cerca de 12,1 min.

MS (EIpos): m/z = 162 [M+H]⁺

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,93 (3H, s), 7,17 (2H, m), 7,68 (1H, d), 10,40 (1H, s)

Exemplo 3

4-Formil-3-metoxi benzonitrila (VI)

[000127] 719 g (3,34 mol) de 4-bromo-2-metoxi benzaldeído (XVI) como uma solução em 4,5 L de DMF são carregados com 313 g (0,74 mol) de hexacianoferrato de potássio (K₄[Fe(CN)₆]) e 354 g (3,34 mol) de carbonato de sódio e uma mais 1,2 L de DMF e 3,8 g (0,017 mol) de acetato de paládio são adicionados. A mistura é agitada a 120 °C

durante 3 horas. A mistura é deixada resfriar até 20 °C e 5,7 L de água são adicionados à mistura. A mistura é extraída com 17 L de acetato de etila e a fase aquosa foi lavada mais uma vez com 17 L de acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas e substancialmente concentradas, absorvidas em 5 L de isopropanol e concentradas até cerca de 2 L. A mistura é aquecida até ebulição e 2 L de água são adicionados por gotejamento. A mistura é deixada resfriar até 50 °C e 2 L de água foram adicionados de novo. A mistura é resfriada até 3 °C e agitada a esta temperatura durante uma hora. O produto é separado por filtração e lavado com água (2 vezes, 1,2 L). O produto é seco a 40 °C sob vácuo.

Rendimento: 469 g (87 % do teórico) de um sólido de cor bege.

Método A de HPLC: RT de cerca de 8,3 min.

MS (Elpos): m/z = 162 [M+H]⁺

¹H RMN - (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,98 (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

Exemplo 4

4-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetra-hidro-1,6-naftiridin-3-carboxilato de 2-cianoetila (X)

Variante A

[000128] 1,035 kg (6,422 mol) de 4-formil-3-metoxi benzonitrila (VI), 1,246 kg (8,028 mol) de 2-cianoetil-3-oxobutanoato, 54,6 g (0,642 mol) de piperidina e 38,5 g (0,642 mol) de ácido acético glacial são aquecidos sob refluxo em 10 L de diclorometano durante 6,5 horas em um separador de água. A mistura é deixada resfriar até a temperatura ambiente e a fase orgânica é lavada duas vezes com 5 L de água de cada vez. A fase de diclorometano é então concentrada à pressão atmosférica e o resíduo ainda agitado é absorvido em 15,47 kg de 2-butanol e 0,717 kg (5,78 mol) de 4-amino-5-metilpiridona é adicionado.

O diclorometano residual foi removido por destilação até uma temperatura interna de 98 °C ser atingida. A mistura é subsequentemente aquecida sob refluxo durante 20 horas. A mistura é resfriada a 0 °C, deixada sob agitação a esta temperatura durante 4 horas e o produto é separado por filtração. O produto é seco a 40 °C sob vácuo sob gás de arraste.

[000129] Rendimento: 2,049 kg (87,6 % do teórico com base em 4-amino-5-metilpiridona, uma vez que este componente é usado subestequiometricamente) de um sólido amarelo opaco.

Método A de HPLC: RT de cerca de 9,7 min.

MS (Elpos): m/z = 405 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Variante B

[000130] 1,344 kg (8,34 moles) de 4-formil-3-metoxi benzonitrila (VI), 71 g (0,834 mol) de piperidina e 50,1 g (0,834 mol) de ácido acético glacial são carregados em 6 L de isopropanol e, a 30 °C, uma solução com 1,747 kg (11,26 moles) de 2-cianoetil-3-oxobutanoato em 670 ml de isopropanol é adicionada ao longo de 3 horas. A mistura é então agitada a 30 °C durante uma hora. A mistura é resfriada a 0-3 °C e agitada durante 0,5 hora. O produto é separado por filtração e lavado duas vezes com 450 ml de isopropanol frio a cada momento. Para determinar o rendimento, o produto é seco a 50 °C sob vácuo (2,413 kg, 97 % do teórico); no entanto, devido ao elevado rendimento, o produto de isopropanol úmido é geralmente ainda processado diretamente. Para este propósito, o produto é absorvido em 29 L de isopropanol e 1,277 kg (7,92 mol) de 4-amino-5-metilpiridona são adicionados e, em seguida, a mistura é aquecida a uma temperatura

interna de 100 °C sob uma pressão positiva de cerca de 1,4 bar durante 24 horas em um recipiente fechado. A mistura é então resfriada a 0 °C por meio de um gradiente ao longo de um período de 5 h e, em seguida, agitada a 0 °C durante 3 horas. O produto é então separado por filtração e lavado com 2,1 L de isopropanol frio. O produto é seco a 60 °C sob vácuo.

[000131] Rendimento: 2,819 kg (88 % do teórico com base em 4-amino-5-metilpiridona, uma vez que este componente é usado subestequiometricamente) de um sólido amarelo opaco.

Método A de HPLC: RT de cerca de 9,7 min.

MS (Elpos): m/z = 405 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Exemplo 5

4-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de 2-cianoetila (XI)

[000132] 2,142 kg (5,3 mol) de 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetra-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de 2-cianoetila (X) e 4,70 kg (29 mol) de ortoacetato de trietila são dissolvidos em 12,15 L de dimetilacetamida e 157,5 g de ácido sulfúrico concentrado são adicionados. A mistura é aquecida a 115 °C durante 1,5 horas e depois resfriada para 50 °C. A 50 °C, 12,15 L de água são adicionados por gotejamento ao longo de 30 minutos. Depois de se completar a adição, a mistura é semeada com 10 g do composto do título (XI) e mais 12,15 litros de água são adicionados por gotejamento ao longo de 30 minutos a 50 °C. A mistura é resfriada a 0 °C (gradiente, 2 horas) e agitada a 0 °C durante duas horas. O produto é separado por filtração, lavado duas vezes com 7,7 L de água a cada momento e

seco a 50 °C sob vácuo.

Rendimento: 2114,2 g (92,2 % do teórico) de um sólido amarelo opaco.

Método HPLC B: RT de cerca de 10,2 min.

MS (Elpos): m/z = 433 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,11 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,13 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Alternativamente, a reação pode ser realizada em NMP (1-metil-2-pirrolidona)

4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de 2-cianoetila (XI)

[000133] 2,142 kg (5,3 mol) de 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-2,8-dimetil-5-oxo-1,4,5,6-tetra-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de 2-cianoetila (X) e 2,35 kg (14,5 moles) de ortoacetato de trietila são dissolvidos em 3,21 kg de NMP (1-metil-2-pirrolidona) e 157,5 g de ácido sulfúrico concentrado são adicionados. A mistura é aquecida a 115 °C durante 1,5 horas e depois resfriada para 50 °C. A 50 °C, 2,2 L de água são adicionados por gotejamento ao longo de 30 minutos. Depois de se completar a adição, a mistura é semeada com 10 g do composto do título (XI) e mais 4,4 L de água são adicionados por gotejamento ao longo de 30 minutos a 50 °C. A mistura é resfriada a 0 °C (gradiente, 2 horas) e, em seguida, agitada a 0 °C durante duas horas. O produto é separado por filtração, lavado duas vezes com 4 L de água a cada momento e seca a 50 °C sob vácuo.

[000134] Rendimento: 2180,7 g (95,1 % do teórico) de um sólido amarelo opaco.

Método HPLC B: RT de cerca de 10,2 min.

Exemplo 6

Ácido 4-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-

naftiridina-3-carboxílico (XII)

[000135] 2,00 kg (4,624 mol) de 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de 2-cianoetila (XI) são dissolvidos em uma mistura de 12 L de THF e 6 L de água e resfriados para 0 °C. A esta solução a 0 °C é adicionada por gotejamento ao longo de 15 minutos uma solução aquosa de hidróxido de sódio (preparada a partir de 0,82 kg de NaOH aq. a 45 % (9,248 mol) e 4,23 L de água e a mistura é então agitada a 0 °C durante 1,5 hora. A mistura é extraída duas vezes com 4,8 L de éter metil terci-butílico a cada momento e uma vez com 4,8 L de acetato de etila. A solução aquosa, a 0 °C, é ajustada a pH 7 com ácido clorídrico diluído (preparado a partir de 0,371 kg de HCl a 37 % e 1,51 L de água). A solução é deixada aquecer até 20 °C e uma solução aquosa com 2,05 kg de cloreto de amônio em 5,54 L de água é adicionada. A solução é agitada a 20 °C durante 1 hora, o produto é filtrado e lavado duas vezes com 1,5 L de água a cada momento e uma vez com 4 L de acetonitrila. O produto é seco a 40 °C sob gás de arraste.

[000136] Rendimento: 1736,9 g (99 % do valor teórico) de um pó quase incolor (coloração amarela muito clara).

Método C de HPLC: RT: cerca de 6,8 min.

MS (EIpos): m/z = 380 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,43 (br. s, 1H).

[000137] Processamento alternativo usando tolueno para a extração:

Ácido 4-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico (XII)

[000138] 2,00 kg (4,624 mol) de 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxilato de 2-cianoetila (XI) são dissolvidos em uma mistura de 12 L de THF e 6 L de água e

resfriados para 0 °C. A esta solução a 0 °C é adicionada por gotejamento ao longo de 15 minutos uma solução aquosa de hidróxido de sódio (preparada a partir de 0,82 kg de NaOH aq. a 45 % (9,248 mol) e 4,23 L de água e a mistura é então agitada a 0 °C durante 1,5 hora. 5 L de tolueno e 381,3 g de acetato de sódio são adicionados e sob agitação vigorosa. As fases são deixadas assentar e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é ajustada a pH 6,9 com ácido clorídrico a 10 % (a um pH de cerca de 9,5 a solução é semeada com 10 g do composto do título). Após a precipitação do produto ser concluída, a mistura é agitada a 0 °C durante uma hora e é então filtrada e lavada duas vezes com 4 litros de água a cada momento e duas vezes com 153 ml de tolueno a cada momento. O produto é seco a 40 °C sob vácuo sob atmosfera de gás de arraste (nitrogênio, 200 mbar. Rendimento: 1719,5 g (98 % do valor teórico) de um pó quase incolor (coloração amarela muito clara).

Método C de HPLC: TR: cerca de 6,8 min.)

Exemplo 7

4-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (XIII)

[000139] 1,60 kg (4,22 mol) de ácido 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxílico (XII) e 958 g (5,91 moles) de 1,1-carbodi-imidazol são carregados em 8 L de THF e 51 g (0,417 moles) de DMAP são adicionados a 20 °C. A mistura é agitada a 20 °C (evolução de gás!) durante uma hora e, em seguida, aquecida a 50 °C durante 2,5 horas. 2,973 kg (18,42 moles) de hexametil dissilazano são adicionados a esta solução e a solução é fervida sob refluxo durante 22 horas. Mais 1,8 L de THF é adicionado e a mistura é resfriada a 5 °C. Uma mistura de 1,17 L de THF e 835 g de água são adicionados durante 3 horas de tal modo que a temperatura permanece entre 5 e 20 °C. A mistura é subsequentemente colocada

em ebulição sob refluxo durante uma hora, depois resfriada através de um gradiente (3 horas) a 0 °C e agitada a esta temperatura durante uma hora. O produto é separado por filtração e lavado duas vezes com 2,4 L de THF a cada momento e duas vezes com 3,2 L de água a cada momento. O produto é seco a 70 °C sob vácuo sob gás de arraste.

[000140] Rendimento: 1,501 kg (94 % do teórico) de um pó quase incolor (coloração amarela muito clara).

Método B de HPLC: RT de cerca de 6,7 min.

MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Exemplo 8

(4S)-4-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I) como uma solução em acetonitrila/metanol 40:60

Separação de enantiômero em um sistema SMB

[000141] A solução de alimentação é uma solução correspondente a uma concentração que consiste em 50 g de 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida racêmico (XIII), dissolvido em 1 litro de uma mistura de metanol/acetonitrila 60:40.

[000142] A solução é submetida à cromatografia por meio de um sistema SMB em uma fase estacionária: Chiralpak AS-V, 20 µm. A pressão é de 30 bar e uma mistura de metanol/acetonitrila 60:40 é usada como eluente.

[000143] 9,00 kg de 4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (XII) são dissolvidos em 180 L de uma mistura que consiste em metanol/acetonitrila 60:40 e é

submetida à cromatografia por meio de SMB. Após concentração das frações contendo o produto, 69,68 litros de uma solução a 6,2 % (correspondente a 4,32 kg de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I) são obtidos como uma solução em acetonitrila/metanol 40:60).

[000144] Rendimento: 4,32 kg (48 % do teórico), como uma fração incolor dissolvida em 69,68 litros de acetonitrila/metanol 40:60.

Pureza enantiomérica: > 98,5 % e.e. (HPLC, método D)

Uma amostra é concentrada sob vácuo e produz: MS (Elpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Exemplo 9

(4S)-4-(4-Ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I)

Ajuste de polimorfo e cristalização

[000145] 64,52 litros de uma solução a 6,2 % a partir do Exemplo 8 em uma mistura de acetonitrila/metanol 40:60 (correspondendo a 4,00 kg de composto 1) foram filtrados através de um cartucho de filtro (1,2 μm) e, subsequentemente, suficientemente concentrada a 250 mbar, de tal modo que a solução de ainda é agitável. 48 L de etanol, desnaturado com tolueno, foram adicionados e destilou-se novamente a 250 mbar, até o limite de agitabilidade (redistilação em etanol). Mais 48 L de etanol, desnaturado com tolueno, foram adicionados e, em seguida, removidos por destilação à pressão atmosférica até um volume total de cerca de 14 L (temperatura de revestimento de 98 °C). A mistura foi resfriada por meio de um gradiente (4 horas) a 0 °C, agitada a 0 °C durante 2 horas e o produto foi removido por filtração. O

produto foi lavado duas vezes com 4 L de etanol frio a cada momento e, em seguida, secou a 50 °C sob vácuo.

[000146] Rendimento: 3,64 kg (91 % do teórico) de um pó cristalino incolor.

Pureza enantiomérica: >> 99 % de e.e. (método D de HPLC); Tempos de retenção/RRT: (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (1) cerca de 11 min. RRT: 1,00; (4R)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (I) cerca de 9 min. RRT: 0,82

Pureza: > 99,8 % (modo B de HPLC), RT: cerca de 6,7 min.

Teor: 99,9 % (em relação ao padrão externo)

Rotação específica (clorofórmio, 589 nm, de 19,7 °C, c = 0,38600 g/100 ml): - 148,8°.

MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ponto de fusão: 252 °C (composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I)

Caracterização físico-química de composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

[000147] Composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I funde a 252 °C, ΔH = 95 - 113 Jg⁻¹ (taxa de aquecimento de 20 kmín⁻¹, **Figura 1**).

[000148] Uma depressão do ponto de fusão foi observada dependendo da taxa de aquecimento.

[000149] O ponto de fusão diminui a uma taxa de aquecimento inferior (por exemplo 2 kmín⁻¹) uma vez que a decomposição ocorre.

[000150] Não foram observadas outras transições de fase. Uma

perda de massa de cerca de 0,1 % foi observada até a temperatura de 175 °C.

Estabilidade e absorção de umidade

[000151] As amostras do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I foram armazenadas a 85 % e 97 % de umidade relativa (25 °C). As amostras foram avaliadas após 12 meses, por DSC, TGA e XRPD. Após 12 meses, uma variação de massa de < 0,1 % é observada em ambos os casos. Isto significa que o composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I não apresenta nenhuma absorção significativa de água sob estas condições de armazenamento. De acordo com DSC, TGA e XRPD, não existe nenhuma diferença no composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I.

Formulação farmacêutica de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida de Fórmula (I)

[000152] Uma solução granular do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I na forma micronizada, hipromelose 5 cP e lauril sulfato de sódio foi preparada em água purificada.

[000153] Celulose microcristalina, lactose mono-hidratada e croscarmelose de sódio foram misturados (pré-mistura) em um recipiente ou um granulador de leite fluidizado.

[000154] A pré-mistura e a solução granular foram granuladas no granulador de leite fluidizado.

[000155] O lubrificante estearato de magnésio foi adicionado depois do que o granulado foi seco e peneirado. Uma mistura pronta para prensagem foi assim preparada.

[000156] A mistura pronta para prensagem foi compactada para produzir comprimidos, utilizando uma prensa rotativa de comprimidos.

[000157] Uma suspensão de revestimento homogênea foi preparada

a partir de hipromelose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e água purificada. A suspensão de revestimento foi aspergida sobre os comprimidos em um dispositivo de revestimento adequado.

Composição	Ph IIb						
Composto	[mg]						
de Fórmula (I) no polimorfo I micronizado	1,25	2,50	5,00	7,50	10,00	15,00	20,00
Excipientes							
Celulose microcristalina	73,80	72,50	69,90	67,30	64,70	62,00	59,30
Croscarmelose de sódio	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50
Hipromelose 5 cP	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50
Lactose mono-hidratada	45,00	45,00	45,00	45,00	45,00	42,50	40,00
Estearato de magnésio	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90	0,90
Lauril sulfato de sódio	0,05	0,10	0,20	0,30	0,40	0,60	0,80
Peso (comprimido não revestido)	130,00						
Revestimento do filme							
Hipromelose 5 cP	3,0336	3,0336	3,0336	3,0336	3,0336	3,0336	3,0336
Dióxido de titânio	2,3196	2,3196	2,3196	2,3196	2,3196	2,3196	2,3196
Talco	0,6072	0,6072	0,6072	0,6072	0,6072	0,6072	0,6072
Óxido de ferro amarelo	0,0324	0,0324	0,0324	0,0324	0,0324	0,0324	0,0324
Óxido de ferro vermelho	0,0072	0,0072	0,0072	0,0072	0,0072	0,0072	0,0072
Peso (revestimento do filme)	6,0000						
Peso (comprimido revestido)	136,00						

Métodos/Condições de HPLC

Método A

YMC Hidrosfera de C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25 °C, 1 ml/min, 270 nm, 4 nm

0' : 70 % TFA 0,1 %*; 30 % acetonitrila

17': 20 % TFA 0,1 %*; 80 % acetonitrila

18': 70 % TFA 0,1 %*; 30 % acetonitrila

*: TFA em água

Método B

YMC Hidrosfera de C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25 °C, 1 ml/min., 255 nm, 6 nm

0' : 90 % TFA 0,1 %; 10 % acetonitrila

20': 10 % TFA 0,1 %; 90 % acetonitrila

18': 10 % TFA 0,1 %; 90 % acetonitrila

Método C

Gravidade Nucleodur de C18

150*2 mm, 3,0 µm

35 °C; 0,22 ml/min., 255 nm, 6 nm

Solução A: 0,58 g de hidrogenofosfato de amônio e 0,66 g de di-hidrogenofosfato de amônio em 1 L de água (tampão de fosfato de amônio a pH 7,2)

Solução B: acetonitrila

0' : 30 % B ; 70 % A

15' : 80 % B ; 20 % A

25' : 80 % B ; 20 % A

Método D

Comprimento da coluna: 25 cm

Diâmetro Interno: 4,6 mm

Embalagem: Chiralpak IA, 5 µm

Reagentes: 1. Acetonitrila grau de HPLC

2. Éter metil terc-butílico (MTBE), p.a.

[000158] Solução de teste - A amostra é dissolvida em uma concentração de 1,0 mg/ml em acetonitrila.

[000159] (Por exemplo, cerca de 25 mg de amostra, pesados exatamente, dissolvidos em acetonitrila para 25,0 ml).

Eluente A. acetonitrila

B. Éter metil terc-butílico (MTBE), p.a.

Vazão de 0,8 ml/min

Temperatura do forno da coluna 25 °C

Comprimento de onda de medição de detecção: 255 nm

Largura de banda: 6 nm

Volumes de injeção 5 µL

Composição de mistura de eluentes A e B na razão em volume de 90:10

Tempo de execução Cromatograma 30 min

Tempos de retenção/RRT:

(4S)-4-(2-metoxi-fenil-4-ciano)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (1) cerca de 11 min. RRT: 1,00

(4R)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (1) cerca de 9 min. RRT: 0,82

Constantes de rede de composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

Polimorfo I

Sistema cristalino ortorrômbico

Grupo espacial P2(1)2(1)2(1)

Moléculas por unidade

Célula 4

Comprimento do eixo a [Å] 7,8610(3)

Comprimento do eixo b [Å] 11,7797 (6)

Comprimento do eixo c [Å] 20,1792 (8)

α [°] 90

β [°] 90

γ [°] 90

Densidade calculada a

100 K [g cm⁻³] 1,345

Parâmetros de medição de difratometria de raios-X para a medição do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

Dados do nome definido	2429-08a r2
Eixo de Varredura	2 Teta-Ômega
Posição inicial [°2 Teta]	2,0000
Posição final [°2 Teta]	37,9900
Tipo de tela de divergência	fixa
Tamanho da tela divergência [°]	1,0000
Temperatura de medição [°C]	25
Material do Ânodo	Cu
K-Alfa1 [Å]	1,54060
Configuração de gerador	35 mA, 45 kV
Tipo de difratômetro	Transmissão de difratômetro
Raio do goniômetro [mm]	240.00
Gap tela Foco-div. [mm]	91.00
Monocromador de feixe primário	Sim
Rotação da amostra	Sim

Pico máximo [2 Teta]	
Polimorfo I	
	8,5
	11,4

Pico máximo [2 Teta]
Polimorfo I
11,9
13,4
14,1
14,8
15,0
15,4
16,0
17,2
18,5
19,0
19,8
20,5
20,8
22,1
22,7
23,0
23,1
23,6
23,9
24,6
24,9
25,2
25,6
26,0
26,5
27,1
27,3

Pico máximo [2 Teta]	
Polimorfo I	
	28,3
	28,5
	28,8
	29,6
	30,1
	30,6
	31,5
	31,9
	32,4
	32,9
	33,1
	33,4
	33,7
	34,5
	34,7
	35,0
	35,8
	36,2
	36,5
	37,2
	37,4

Condições de medição para a espectroscopia de IR e Raman para a medição do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I:

IV:

Instrumento

Perkin Elmer Spectrum One

Número de varreduras

32

Resolução	4 cm ⁻¹
Técnica	Unidade de diamante ATR
Instrumento Raman:	Bruker Raman RFS 100/S
Número de varreduras	64
Resolução	2 - 4 cm ⁻¹
Energia Laser	350 mW
Comprimento de onda do laser	1064 nm

Banda Máxima [cm ⁻¹]	
IR-ATR Polimorfo I	Raman Polimorfo I
3475	3074
3416	2997
3366	2970
3074	2941
2992	2920
2952	2836
2835	2231
2230	1659
1681	1641
1658	1623
1606	1601
1572	1577
1485	1487
1464	1443
1454	1383
1431	1362
1420	1327
1407	1303
1381	1267
1355	1230
1341	1191
1325	1161

Banda Máxima [cm ⁻¹]	
IR-ATR Polimorfo I	Raman Polimorfo I
1303	1123
1285	1093
1267	1032
1255	991
1229	883
1222	827
1161	810
1136	759
1097	734
1031	708
991	671
976	613
967	528
924	505
909	471
875	442
847	346
827	320
810	297
776	186
758	155
746	114
733	
723	
706	
697	
670	

Descrição das Figuras:

[000160] **Figura 1:** DSC (20Kmin⁻¹) e TGA do composto de Fórmula

(I) sob a forma cristalina do polimorfo I

[000161] **Figura 2:** Raio-X de um cristal único de polimorfo 1 de (4S)-4-(4-ciano-2-metoxi-fenil)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-di-hidro-1,6-naftiridina-3-carboxamida (1)

[000162] **Figura 3:** Difractograma de raios-X do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

[000163] **Figura 4:** Espectro de Raman do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

[000164] **Figura 5:** Espectro de FT-Infravermelho (IR) (KBr) do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

[000165] **Figura 6:** Espectro de FT-Infravermelho (IR) (ATR) do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

[000166] **Figura 7:** Espectro de FT-infravermelho-próximo (NIR) do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

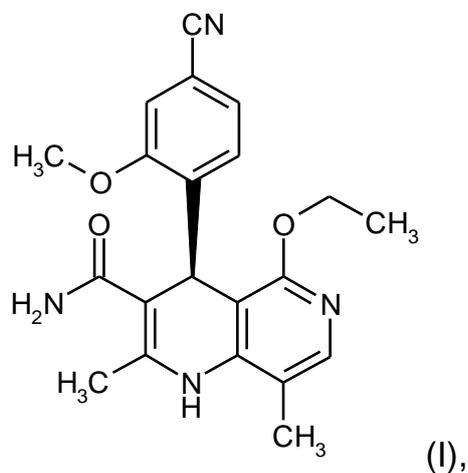
[000167] **Figura 8:** Espectro de FT-infravermelho-distante (FIR) do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

[000168] **Figura 9:** Espectro de RMN de ^{13}C em Estado Sólido do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

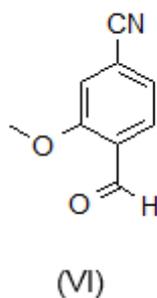
[000169] **Figura 10:** Estabilidade do composto de Fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I na umidade do ar (eixo-x - % de umidade relativa/eixo-y - alteração de peso em %).

REIVINDICAÇÕES

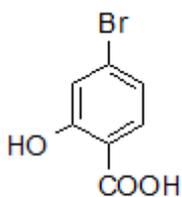
1. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



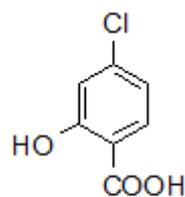
caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (VI)



pela reação de um composto de Fórmula (XIV) ou de Fórmula (XIVa)

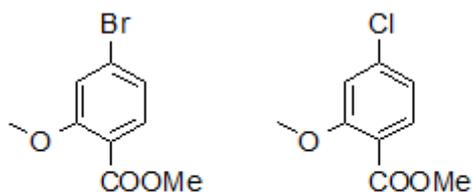


(XIV)



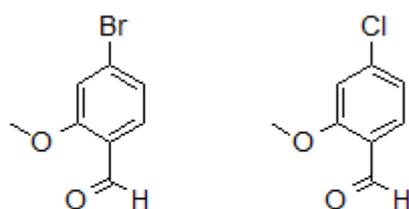
(XIVa)

com sulfato de dimetila para produzir um composto de Fórmula (XV) ou (XVa)



(XV) (XVa) ;

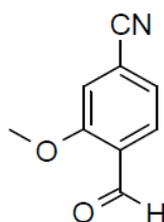
redução dos ésteres metílicos não isolados de Fórmula (XV) ou (XVa) com 1,21 equivalente de REDAL (bis(2-metoxi-etoxi)alumínio di-hidreto de sódio) e 1,28 equivalente de N-metilpiperazina para produzir o aldeído de Fórmula (XVI) ou (XVIa)



(XVI) (XVIa)

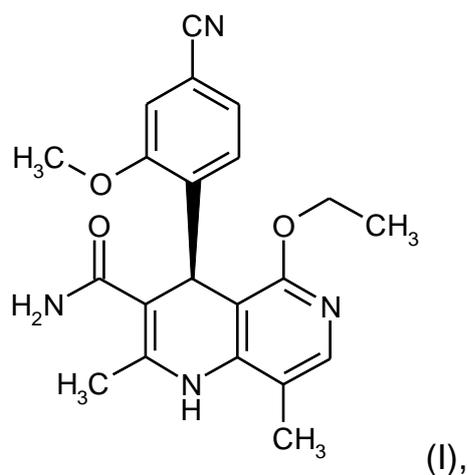
; e

reação do aldeído de Fórmula (XVI) ou (XVIa) sem isolamento para produzir o composto de Fórmula (VI)

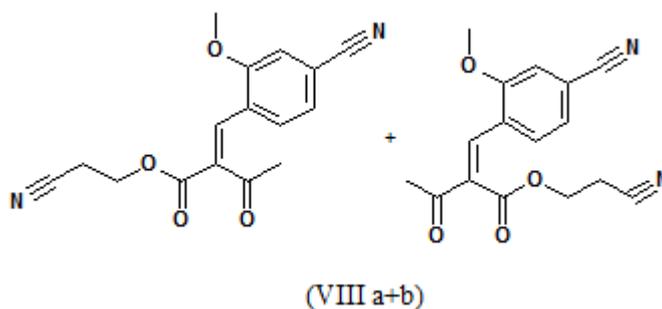


(VI).

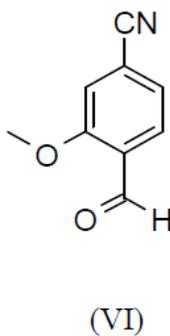
2. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



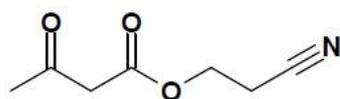
caracterizado pelo fato de que compreende preparar compostos de Fórmulas (VIII a+b)



pela dissolução de um composto de Fórmula (VI)

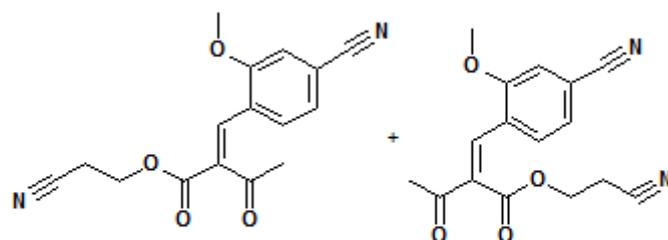


em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C; e reação do composto dissolvido de Fórmula (VI) com um composto de Fórmula (VII)



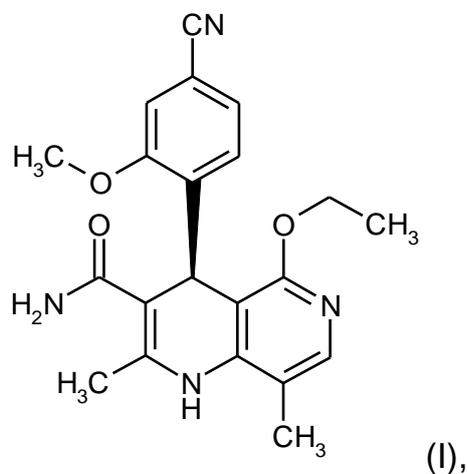
(VII)

para produzir os compostos de Fórmulas (VIII a+b)



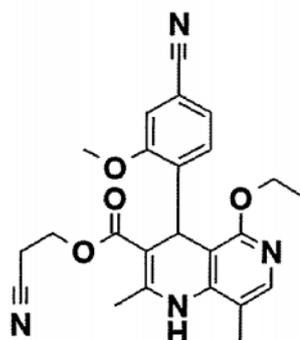
(VIII a+b)

3. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



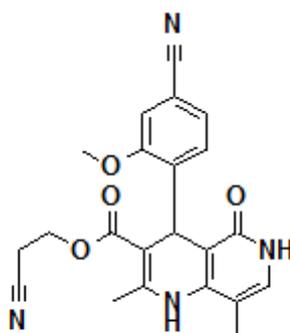
(I),

caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XI)



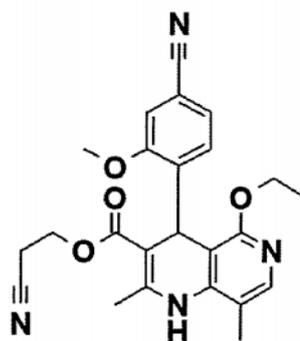
(XI)

pela agitação de um composto de Fórmula (X)



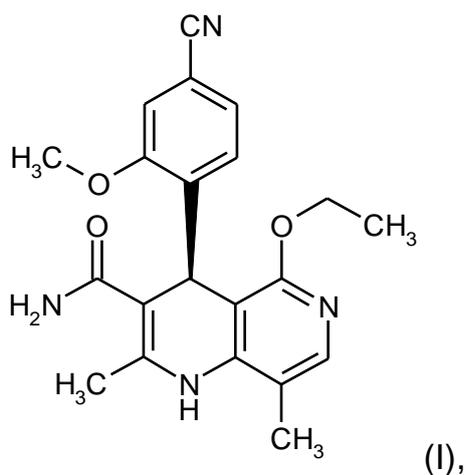
(X)

com 2,5 a 5 equivalentes de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida em 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula (XI)

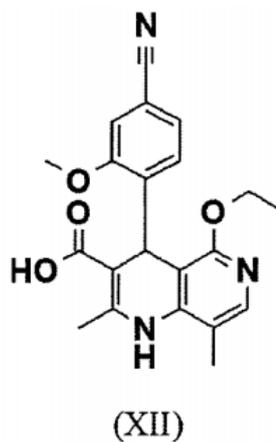


(XI)

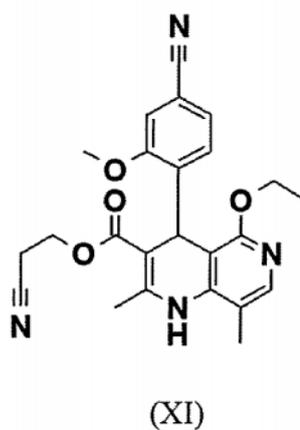
4. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



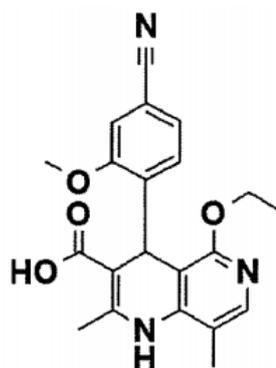
caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XII)



pela saponificação de um composto de Fórmula (XI)

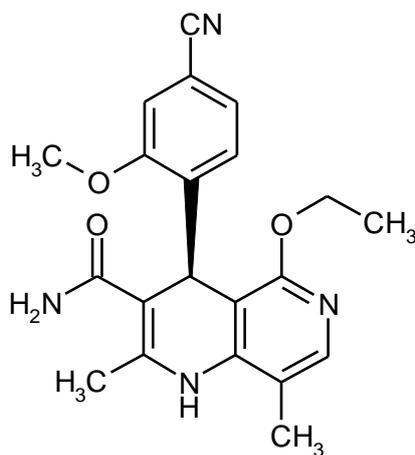


em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



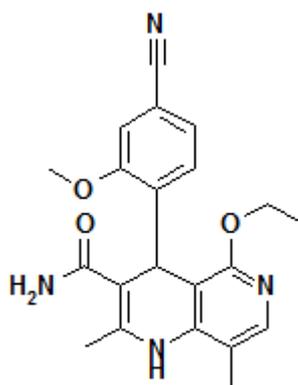
(XII)

5. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



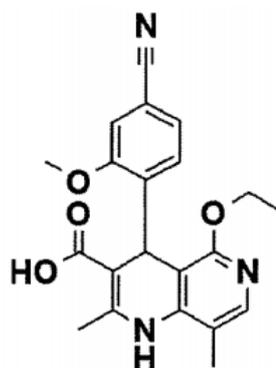
(I),

caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XIII)



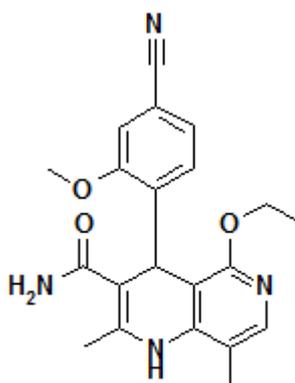
(XIII),

pela reação de um composto de Fórmula (XII)



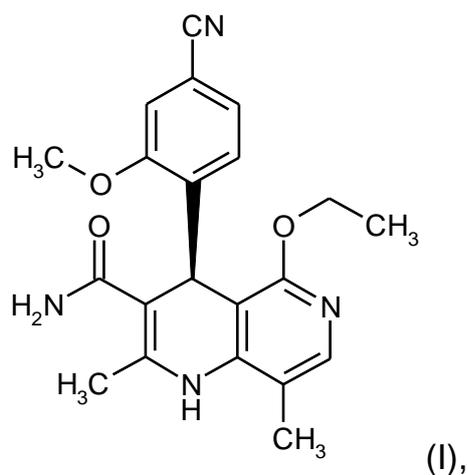
(XII)

em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente pela mistura com carbodi-imidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina para formar uma mistura; aquecimento da mistura sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas; e, em seguida, em uma terceira etapa, hidrólise em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)

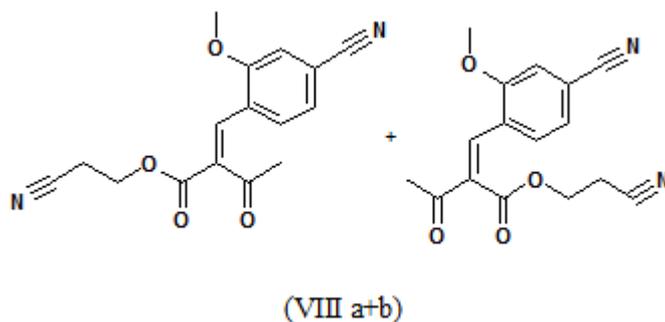


(XIII).

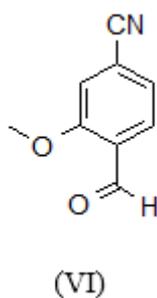
6. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



caracterizado pelo fato de que compreende preparar compostos de Fórmulas (VIII a+b)



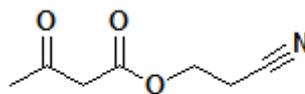
preparando o composto de Fórmula (VI)



pelo processo, como definido na reivindicação 1;

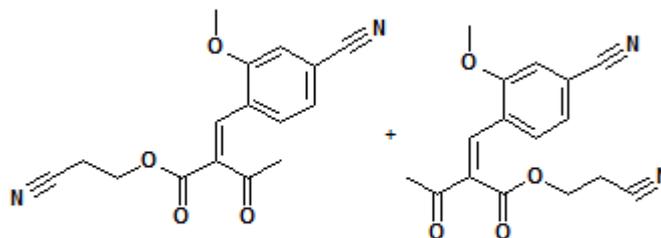
dissolução em isopropanol (3 a 7 vezes), 5 a 10 % em moles de piperidina, e 5 a 10 % em moles de ácido acético glacial a 30 °C; e reação com o composto de Fórmula (VII)

10/28



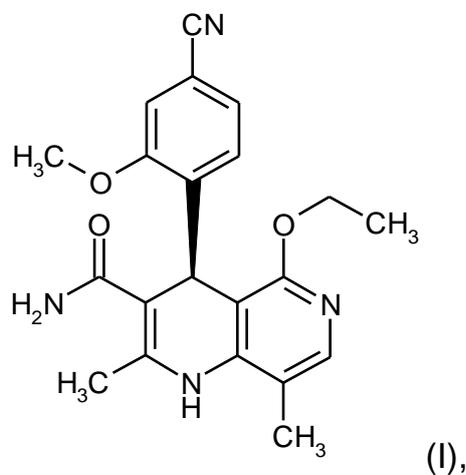
(VII)

para produzir os compostos (VIII a+b)

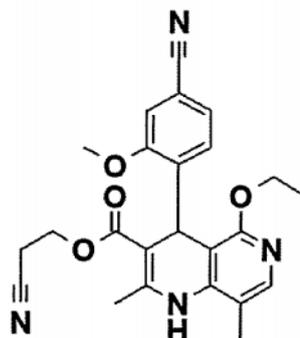


(VIII a+b)

7. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



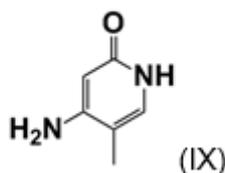
caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XI)



(XI)

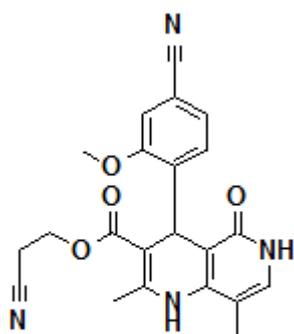
pela preparação dos compostos de Fórmulas (VIII a+b),
como definida na reivindicação 2,

reação dos compostos de Fórmulas (VIII a+b) com o
composto de Fórmula (IX)



(IX)

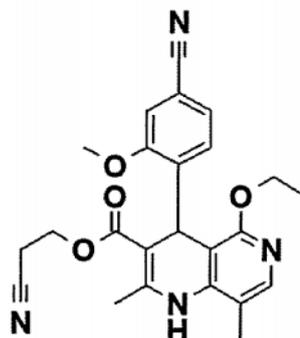
para produzir um composto de Fórmula (X)



(X),

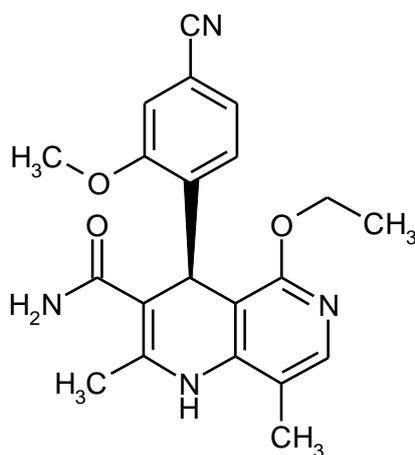
; e

agitação do composto de Fórmula (X) com 2,5 a 5
equivalentes de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida em 100 a
120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir o composto de Fórmula
(XI)



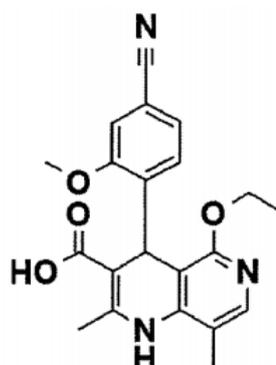
(XI)

8. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



(I),

caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XII)

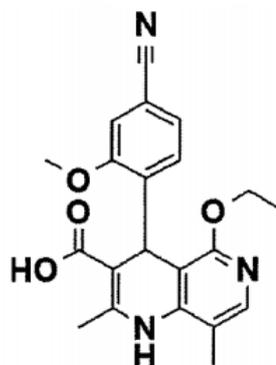


(XII)

pela preparação do composto de Fórmula (XI), como definido na reivindicação 3;

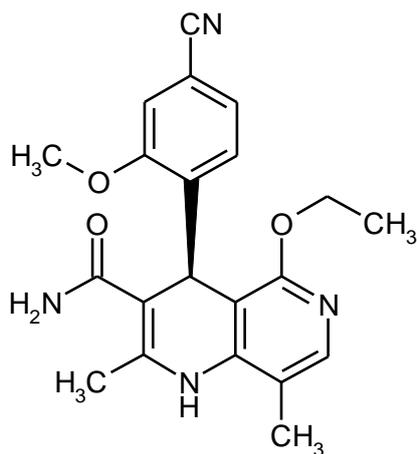
saponificação do composto de Fórmula (XI) em uma

mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



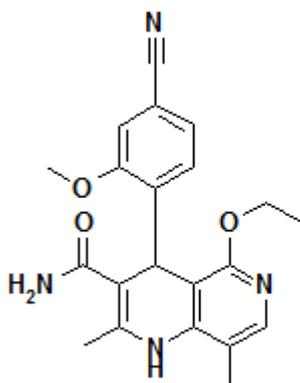
(XII)

9. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



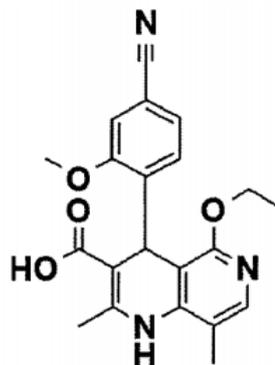
(I),

caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XIII)



(XIII)

pela preparação do composto de Fórmula (XII)

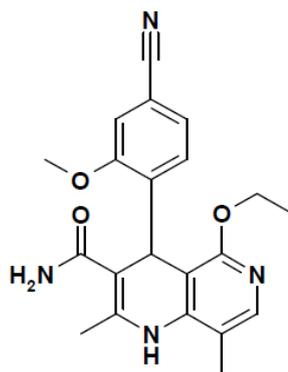


(XII)

pelo processo, como definido na reivindicação 4;

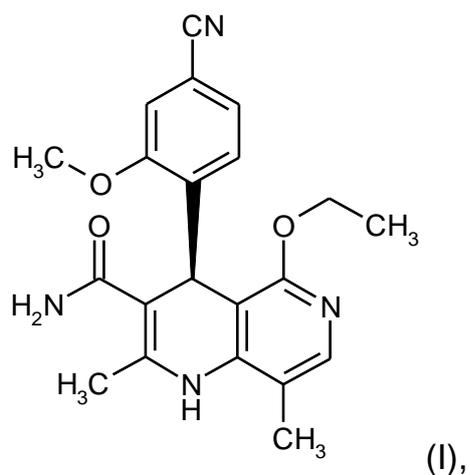
reação do composto de Fórmula (XII) em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente pela mistura com carbodiimidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina para formar uma mistura;

aquecimento sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas; e, em seguida, em uma terceira etapa, hidrólise em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)

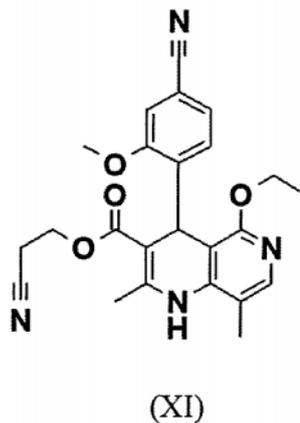


(XIII).

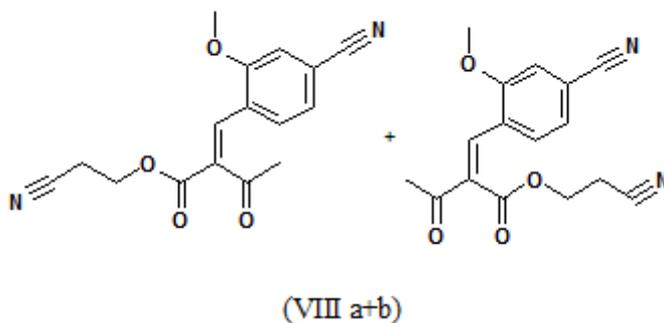
10. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XI)

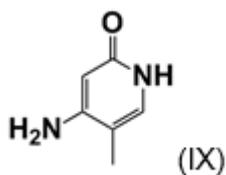


pela preparação dos compostos de Fórmulas (VIII a+b)

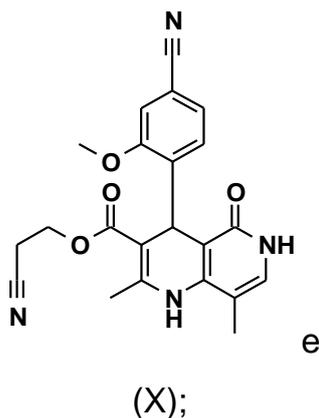


como definidos na reivindicação 6;

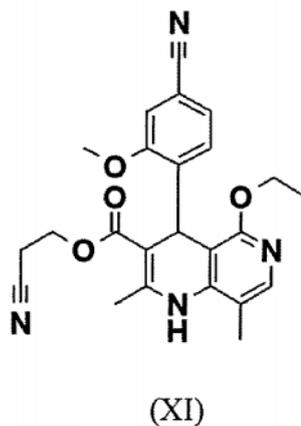
reação dos compostos de Fórmulas (VIII a+b) com um composto de Fórmula (IX)



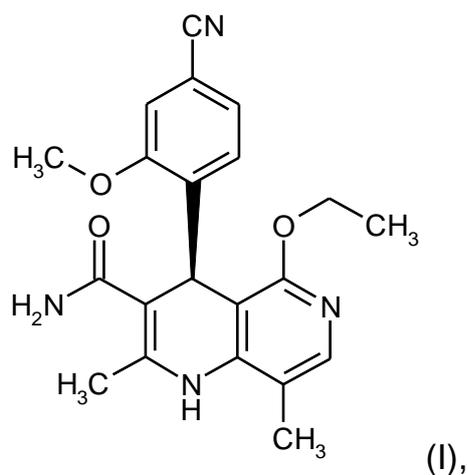
para produzir um composto de Fórmula (X)



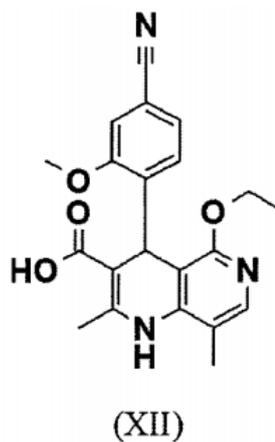
agitação do composto de Fórmula (X) com 2,5 a 5 eq. de ortoacetato de trietila em dimetilacetamida em 100 a 120 °C durante 1,5 a 3 horas para produzir um composto de Fórmula (XI)



11. Processo para preparação do composto de Fórmula (I)

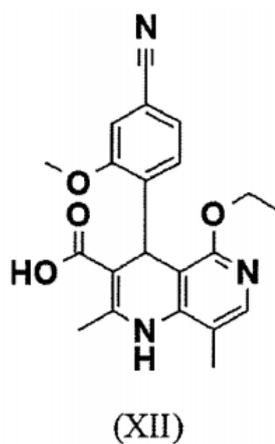


caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XII)

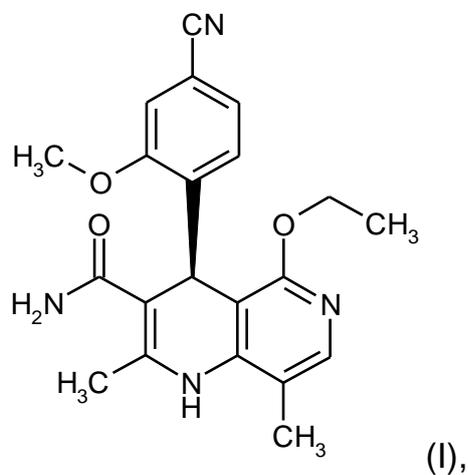


pela preparação do composto de Fórmula (XI), como definido na reivindicação 7; e

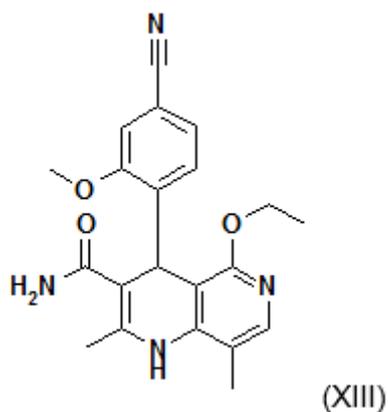
saponificação do composto de Fórmula (XI) em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir o composto de Fórmula (XII)



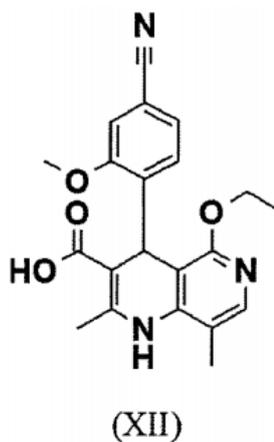
12. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XIII)



pela preparação do composto de Fórmula (XII)

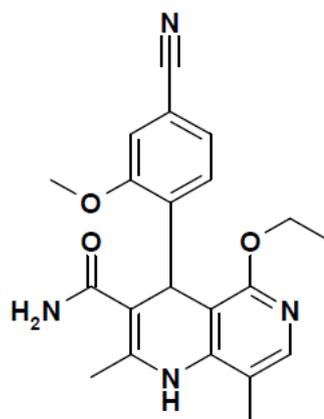


pelo processo, como definido na reivindicação 8;

reação do composto de Fórmula (XII) em uma reação de

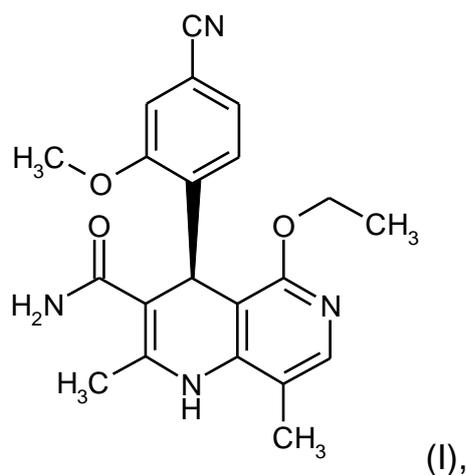
uma única etapa em THF primeiramente pela mistura com carbodiimidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina para formar uma mistura;

aquecimento sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas; e, em seguida, em uma terceira etapa, hidrólise em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)



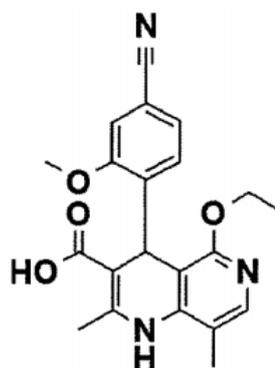
(XIII).

13. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



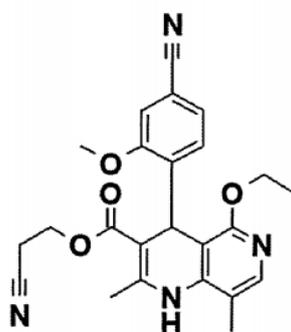
(I),

caracterizado pelo fato de que compreende a preparação de um composto de Fórmula (XII)



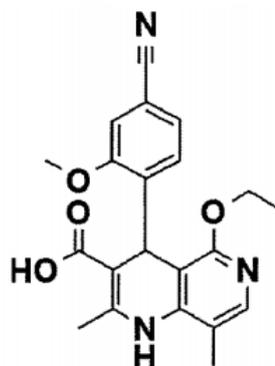
(XII)

pela preparação do composto de Fórmula (XI)



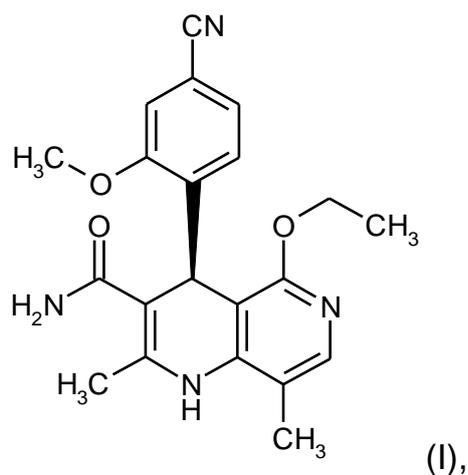
(XI)

pelo processo, como definido na reivindicação 10; e saponificação do composto de Fórmula (XI) em uma mistura de THF/água (2:1, 9 vezes) com solução aquosa de hidróxido de sódio para produzir UM composto de Fórmula (XII)

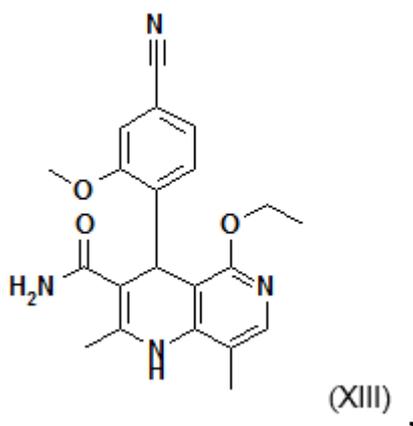


(XII)

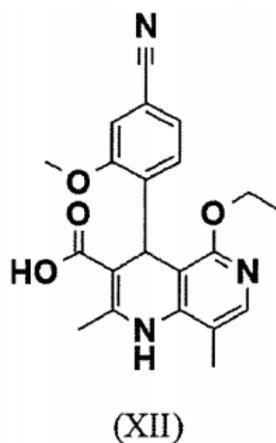
14. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



caracterizado pelo fato de que compreende a preparação de um composto de Fórmula (XIII)



pela preparação do composto de Fórmula (XII)

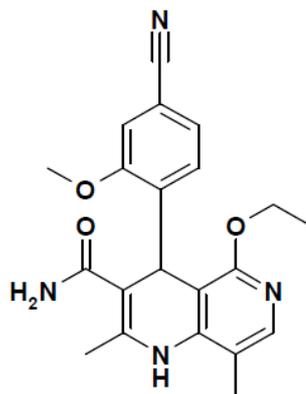


pelo processo, como definido na reivindicação 11;

reação do composto de Fórmula (XII) em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente pela mistura com carbodiimidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina para

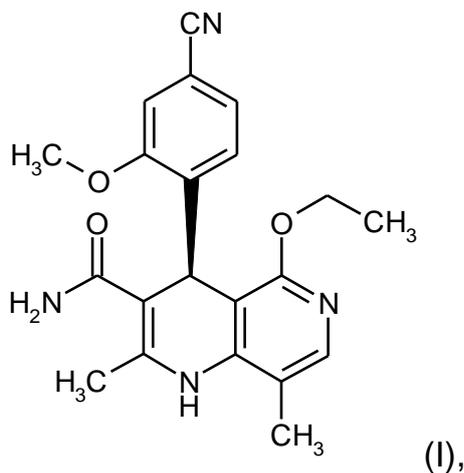
formar uma mistura;

aquecimento sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas; e, em seguida, em uma terceira etapa, hidrólise em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)



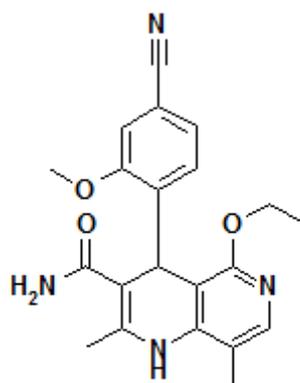
(XIII).

15. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



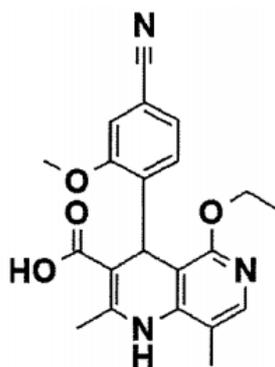
(I),

caracterizado pelo fato de que compreende preparar um composto de Fórmula (XIII)



(XIII)

pela preparação do composto de Fórmula (XII)

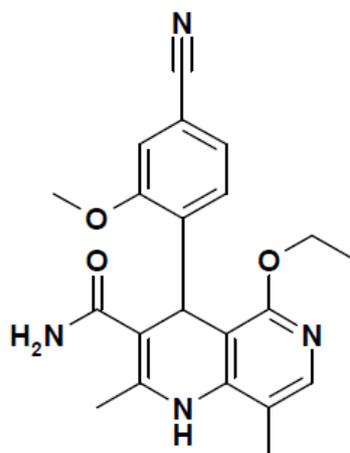


(XII)

pelo processo, como definido na reivindicação 13;

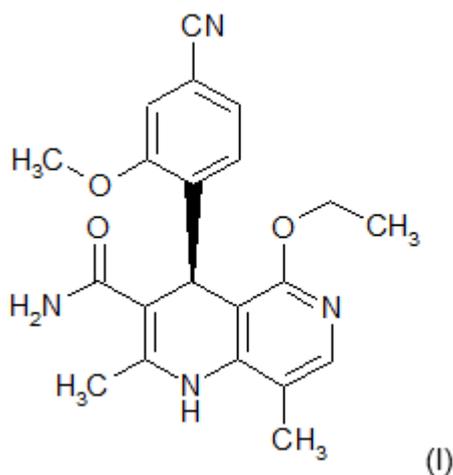
reação do composto de Fórmula (XII) em uma reação de uma única etapa em THF primeiramente pela mistura com carbodiimidazol e quantidades catalíticas de 4-(dimetilamino)piridina para formar uma mistura;

aquecimento sob refluxo em conjunto com hexametil dissilazano durante 16 a 24 horas; e, em seguida, em uma terceira etapa, hidrólise em água com THF ou água para produzir o composto de Fórmula (XIII)



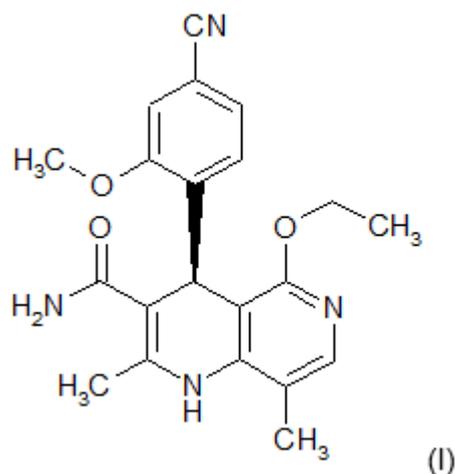
(XIII).

16. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



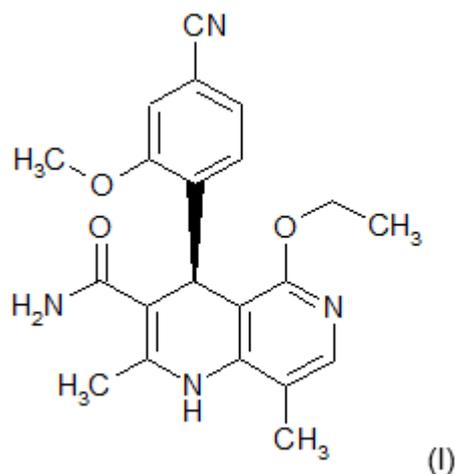
caracterizado pelo fato de que compreende a preparação do composto de Fórmula (XIII) em uma mistura de enantiômeros pelo processo, como definido na reivindicação 5, e isolamento do composto de Fórmula (I) da mistura.

17. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



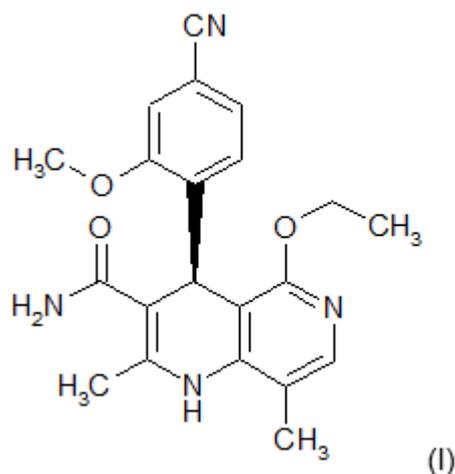
caracterizado pelo fato de que compreende a preparação do composto de Fórmula (XIII) em uma mistura de enantiômeros pelo processo, como definido na reivindicação 9, e isolamento do composto de Fórmula (I) da mistura.

18. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



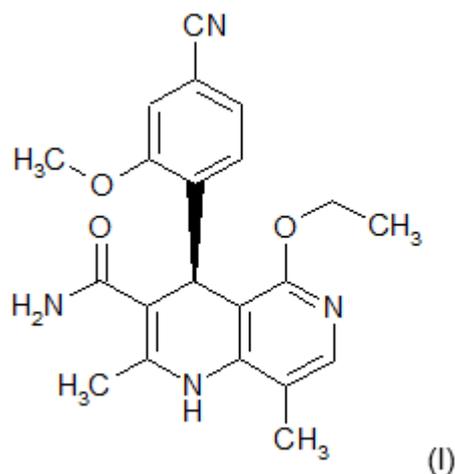
caracterizado pelo fato de que compreende a preparação do composto de Fórmula (XIII) em uma mistura de enantiômeros pelo processo, como definido na reivindicação 12, e isolamento do composto de Fórmula (I) da mistura.

19. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



caracterizado pelo fato de que compreende a preparação do composto de Fórmula (XIII) em uma mistura de enantiômeros pelo processo, como definido na reivindicação 14, e isolamento do composto de Fórmula (I) da mistura.

20. Processo para preparação de um composto de Fórmula (I)



caracterizado pelo fato de que compreende a preparação do composto de Fórmula (XIII) em uma mistura de enantiômeros pelo processo, como definido na reivindicação 15, e isolamento do composto de Fórmula (I) da mistura.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o composto isolado de Fórmula (I) está presente em um ou mais polimorfos em um solvente inerte,

compreendendo adicionalmente a agitação do solvente inerte contendo o composto isolado de Fórmula (I) a uma temperatura de 20 °C a 12 °C e isolamento do composto de Fórmula (I) como polimorfo cristalino I.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o composto isolado de Fórmula (I) está presente em um ou mais polimorfos em um solvente inerte, compreendendo adicionalmente a agitação do solvente inerte contendo o composto isolado de Fórmula (I) a uma temperatura de 20 °C a 12 °C e isolamento do composto de Fórmula (I) como polimorfo cristalino I.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o composto isolado de Fórmula (I) está presente em um ou mais polimorfos em um solvente inerte, compreendendo adicionalmente a agitação do solvente inerte contendo o composto isolado de Fórmula (I) a uma temperatura de 20 °C a 12 °C e isolamento do composto de Fórmula (I) como polimorfo cristalino I.

24. Processo, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o composto isolado de Fórmula (I) está presente em um ou mais polimorfos em um solvente inerte, compreendendo adicionalmente a agitação do solvente inerte contendo o composto isolado de Fórmula (I) a uma temperatura de 20 °C a 12 °C e isolamento do composto de Fórmula (I) como polimorfo cristalino I.

25. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 24, caracterizado pelo fato de que o polimorfo é definido pelo difratograma de raios X do composto exibindo picos máximos do ângulo 2 teta em 8,5, 14,1, 17,2, 19,0, 20,5, 25,6, 26,5.

26. Processo, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 16 a 25, caracterizado pelo fato de que o polimorfo é definido pelo espectro de infravermelho do composto exibindo máximos de banda em 3475, 2230, 1681, 1658, 1606, 1572, 1485, 1255, 1136, 1031 cm^{-1} .

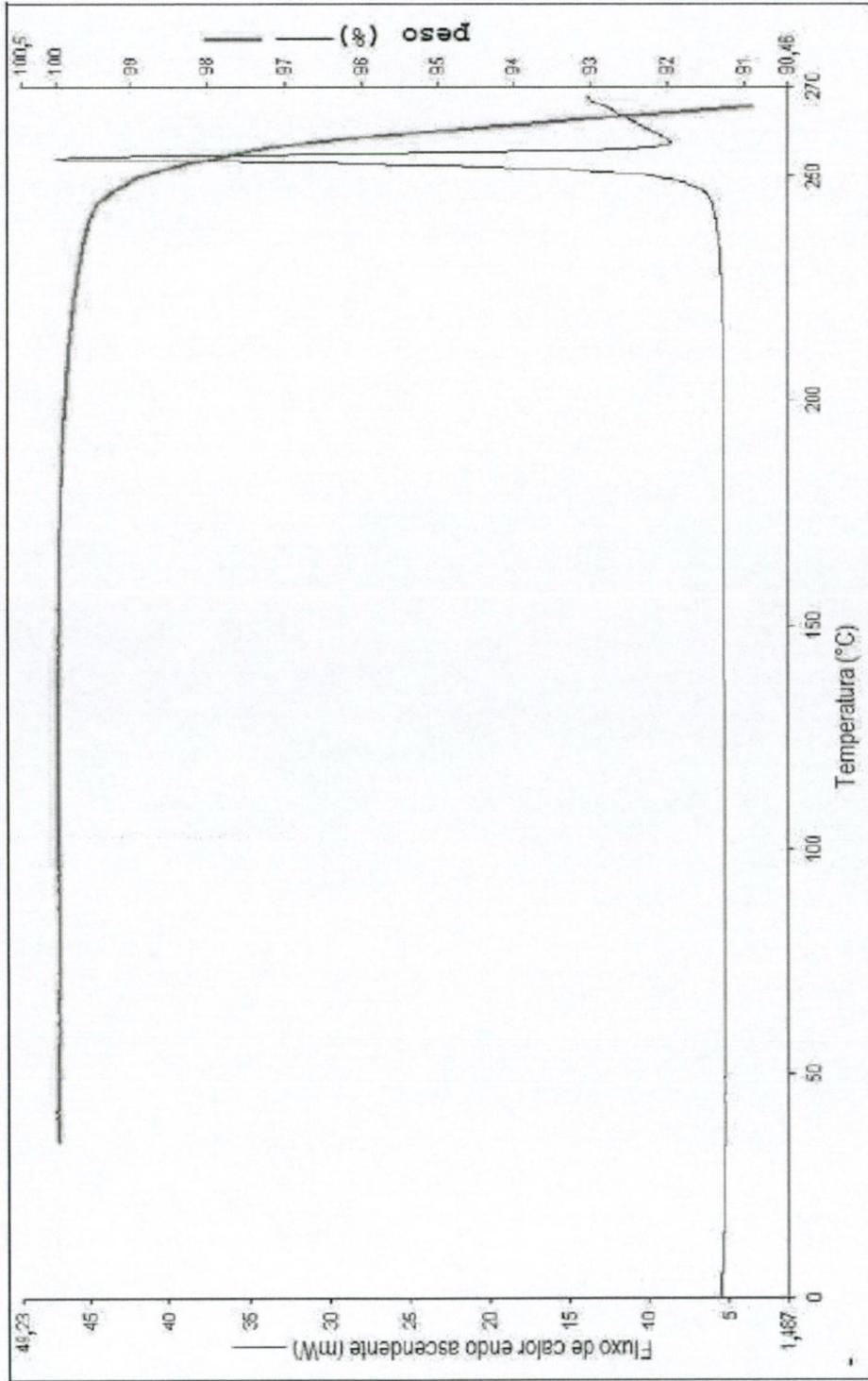


Figura 1: DSC (20Kmin⁻¹) e TGA do composto de fórmula (I) sob a forma cristalina do polímero I

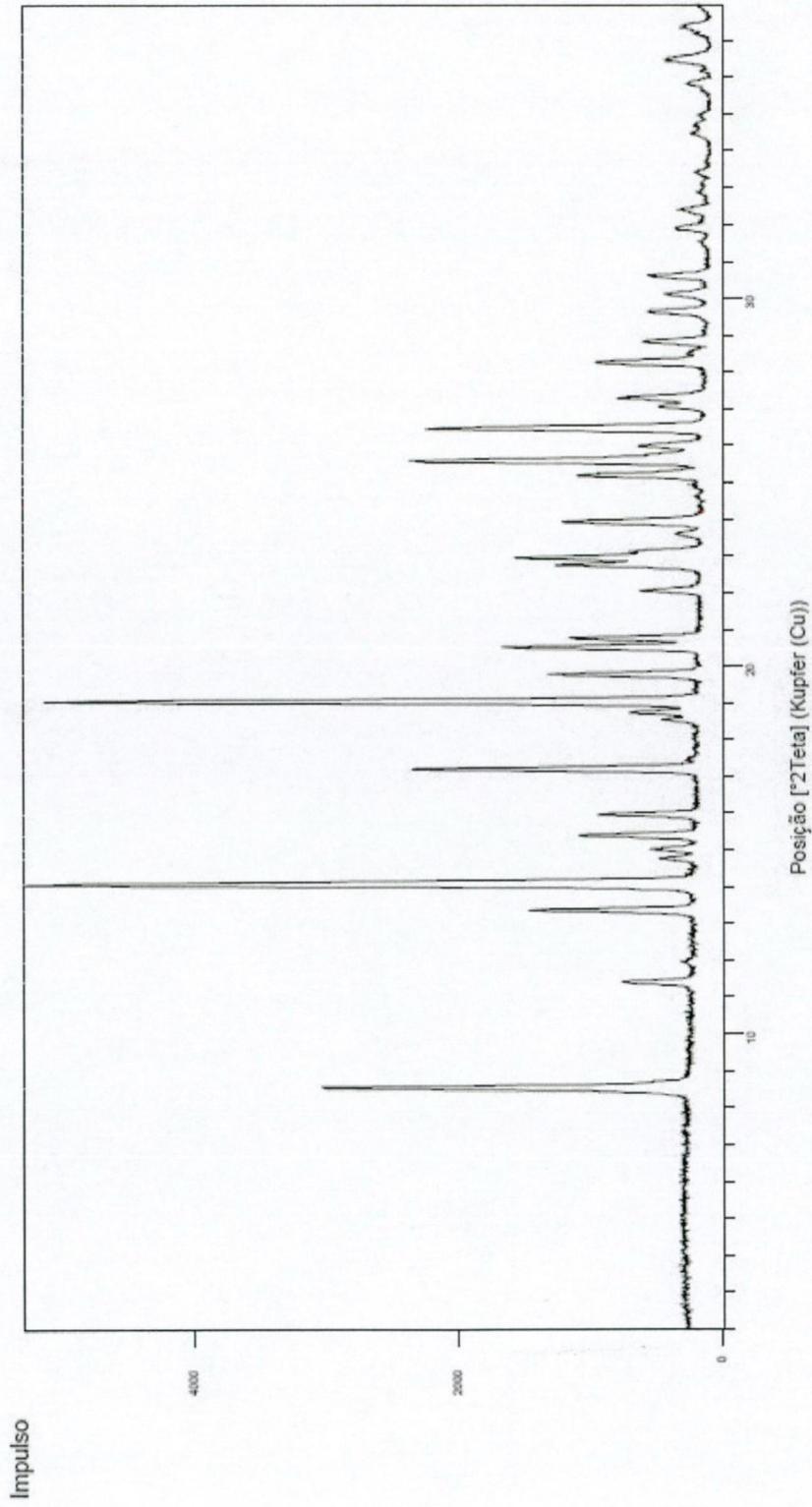


Figura 3: Difratoograma de raio-X do composto de fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

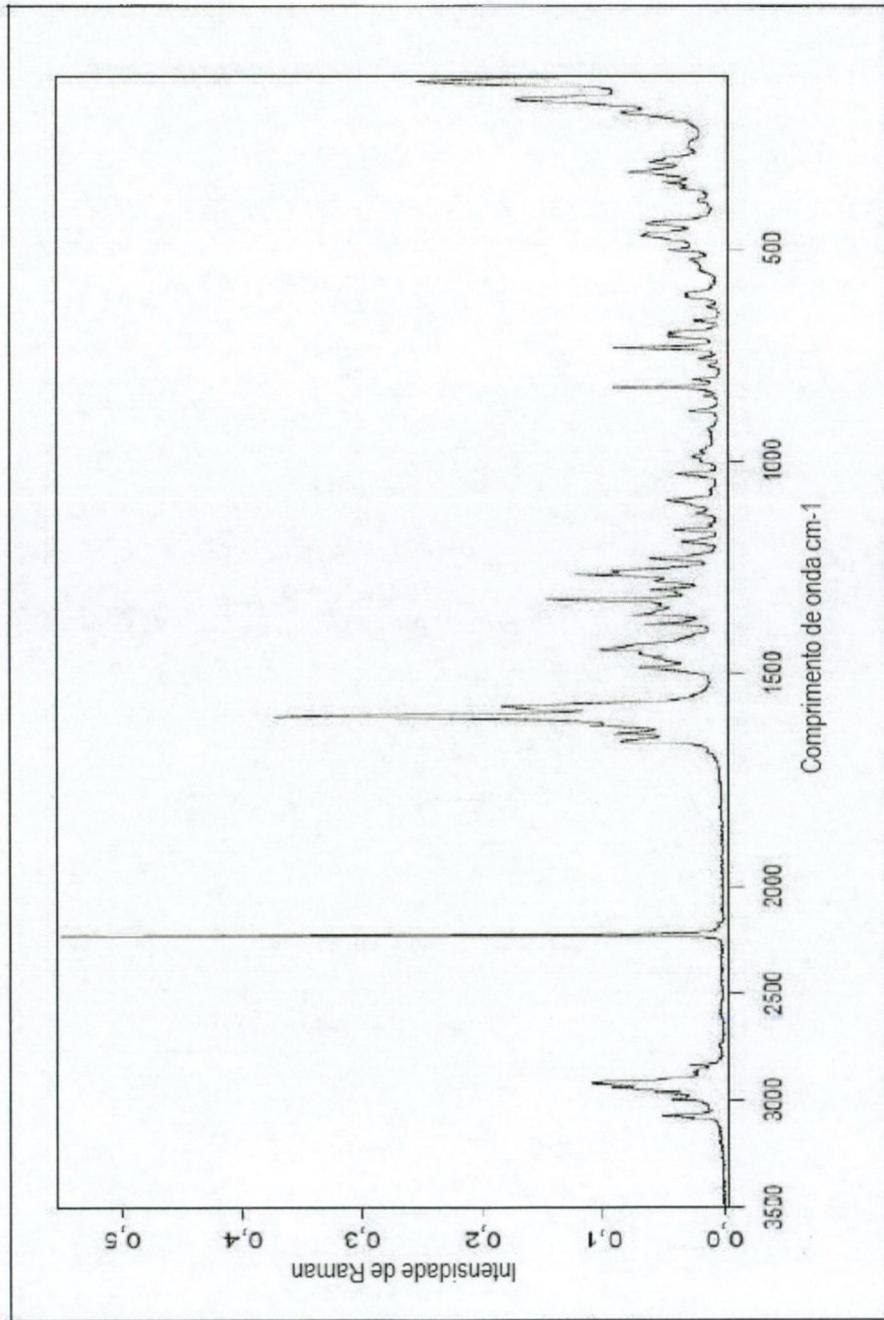


Figura 4: Espectro de Raman do composto de fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

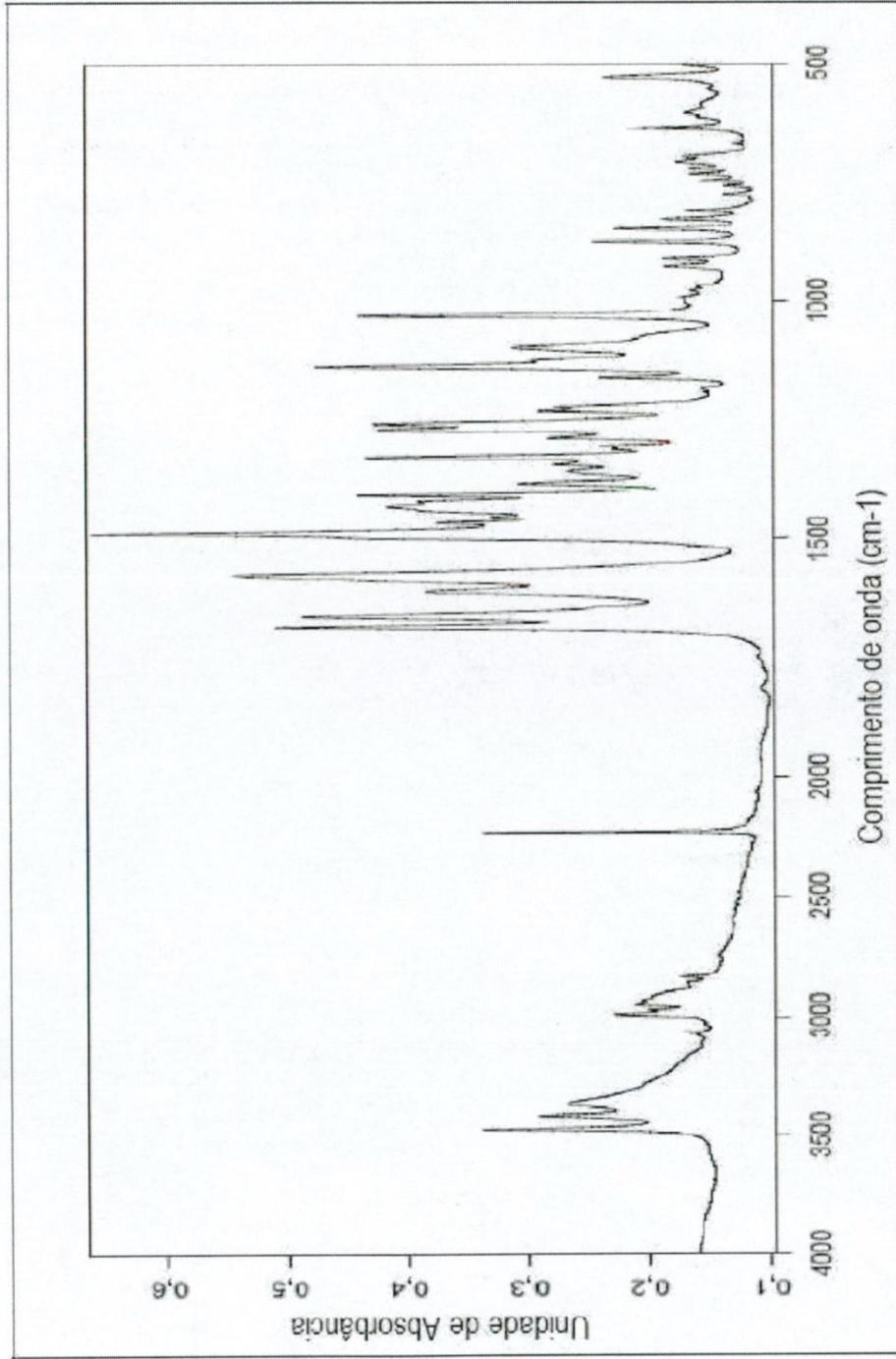


Figura 5: Espectro de FT-Infravermelho (IR) (KBr) do composto de fórmula (D) sob a forma cristalina do polimorfo I

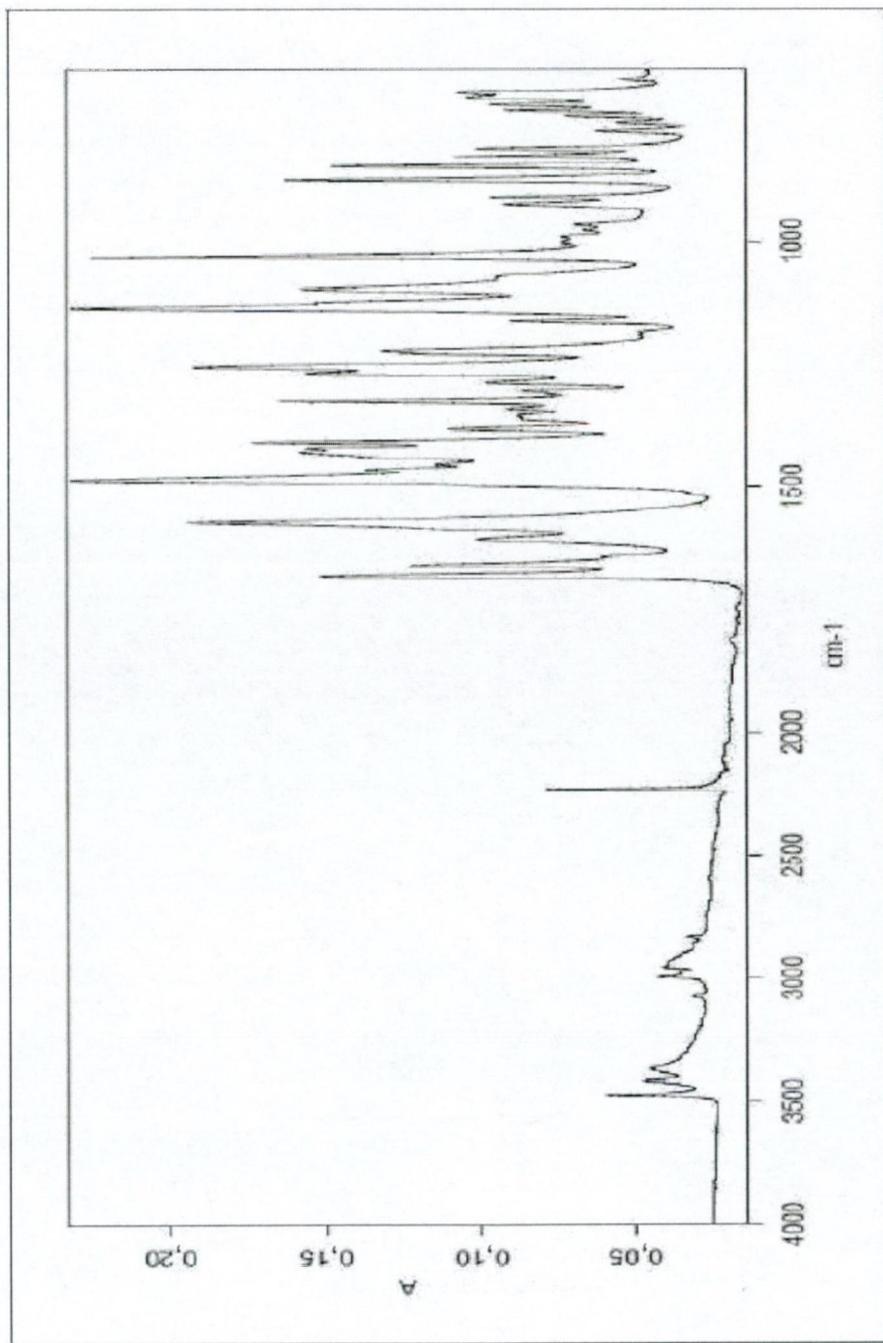


Figura 6: Espectro de FT-Infravermelho (IR) (ATR) do composto de fórmula (D) sob a forma cristalina do polímero I

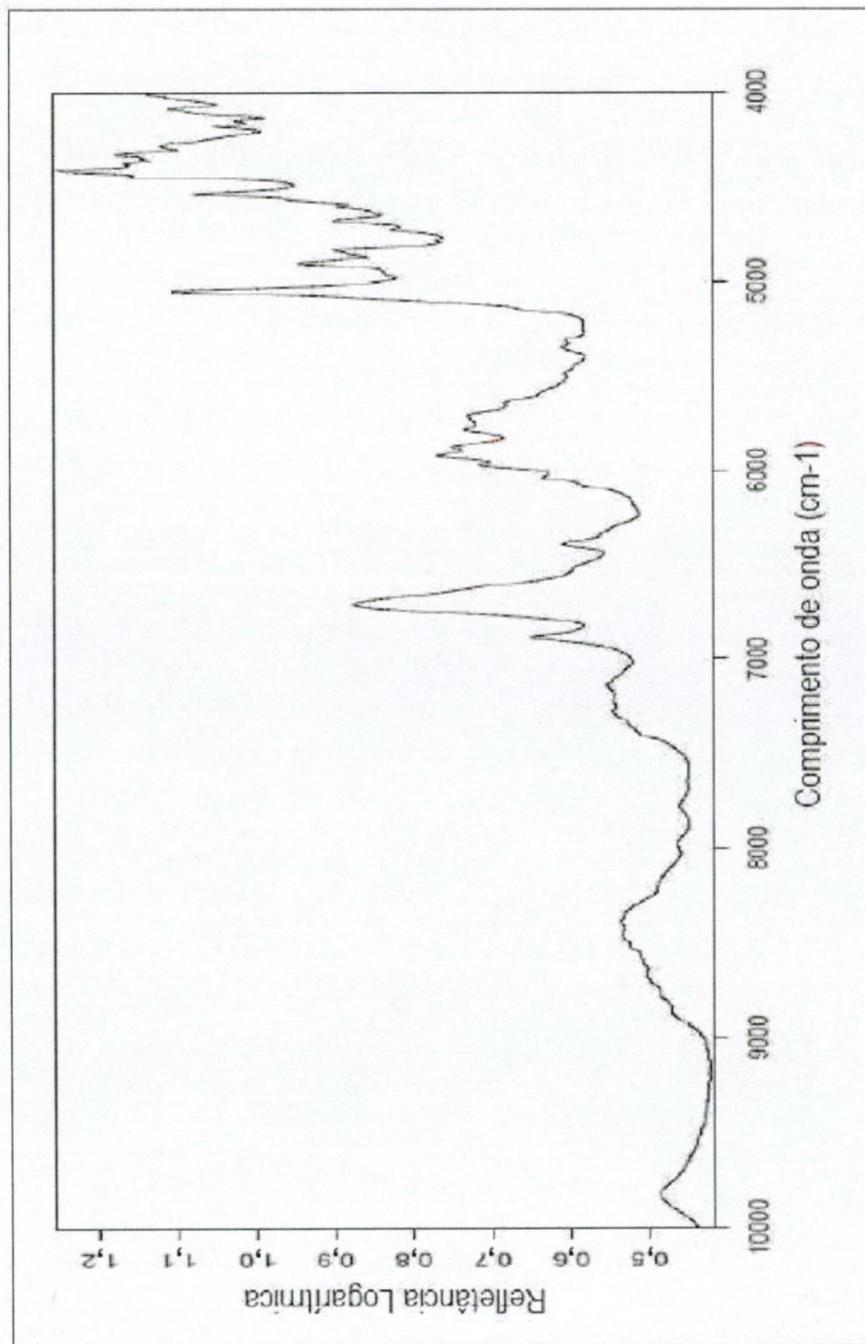


Figura 7: Espectro de FT-Infra-vermelho-próximo (NIR) do composto de fórmula (I) sob a forma cristalina do polímero I

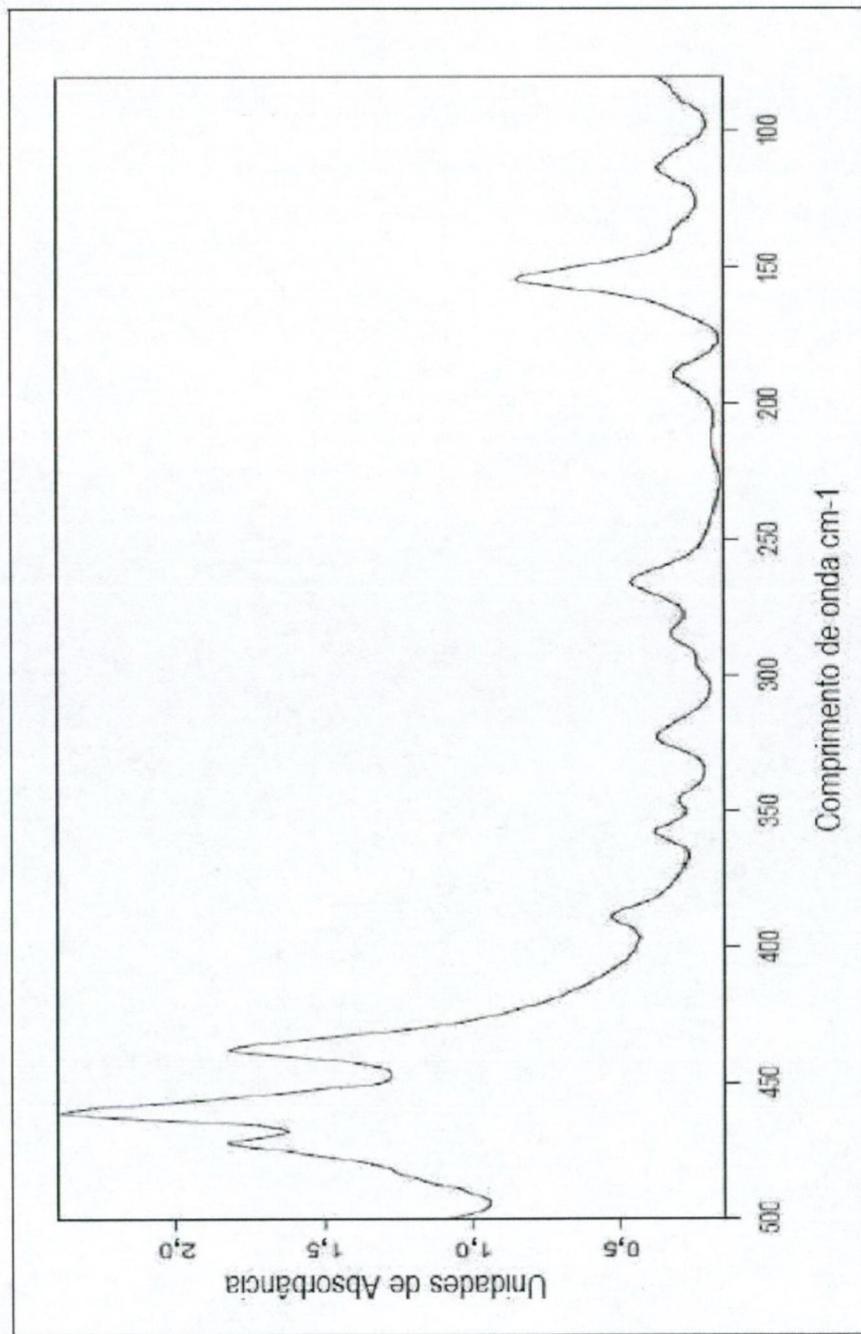


Figura 8: Espectro de FT-Infravermelho-distante (FIR) do composto de fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

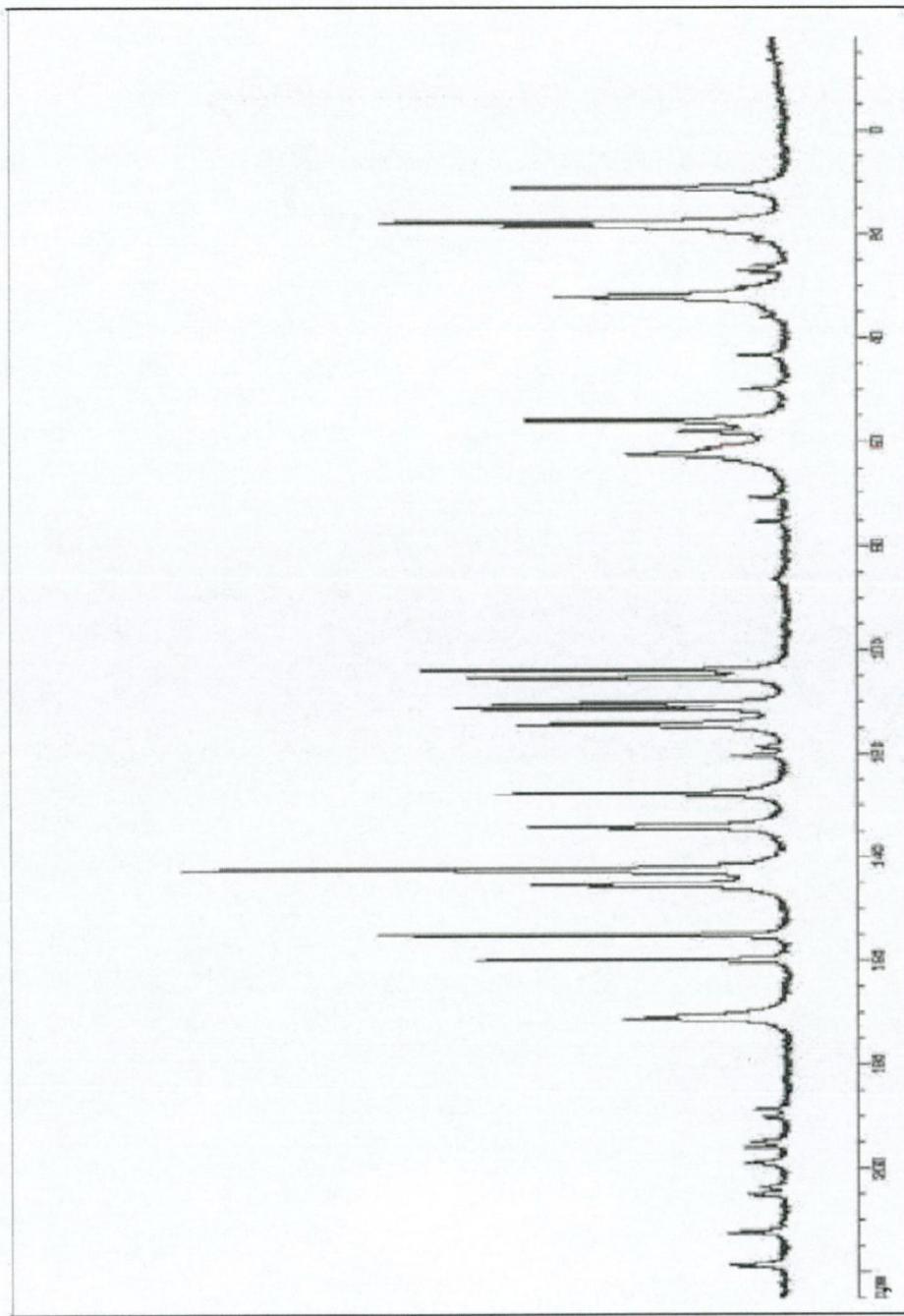


Figura 9: Espectro de RMN de ^{13}C em estado sólido do composto de fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I

10/10

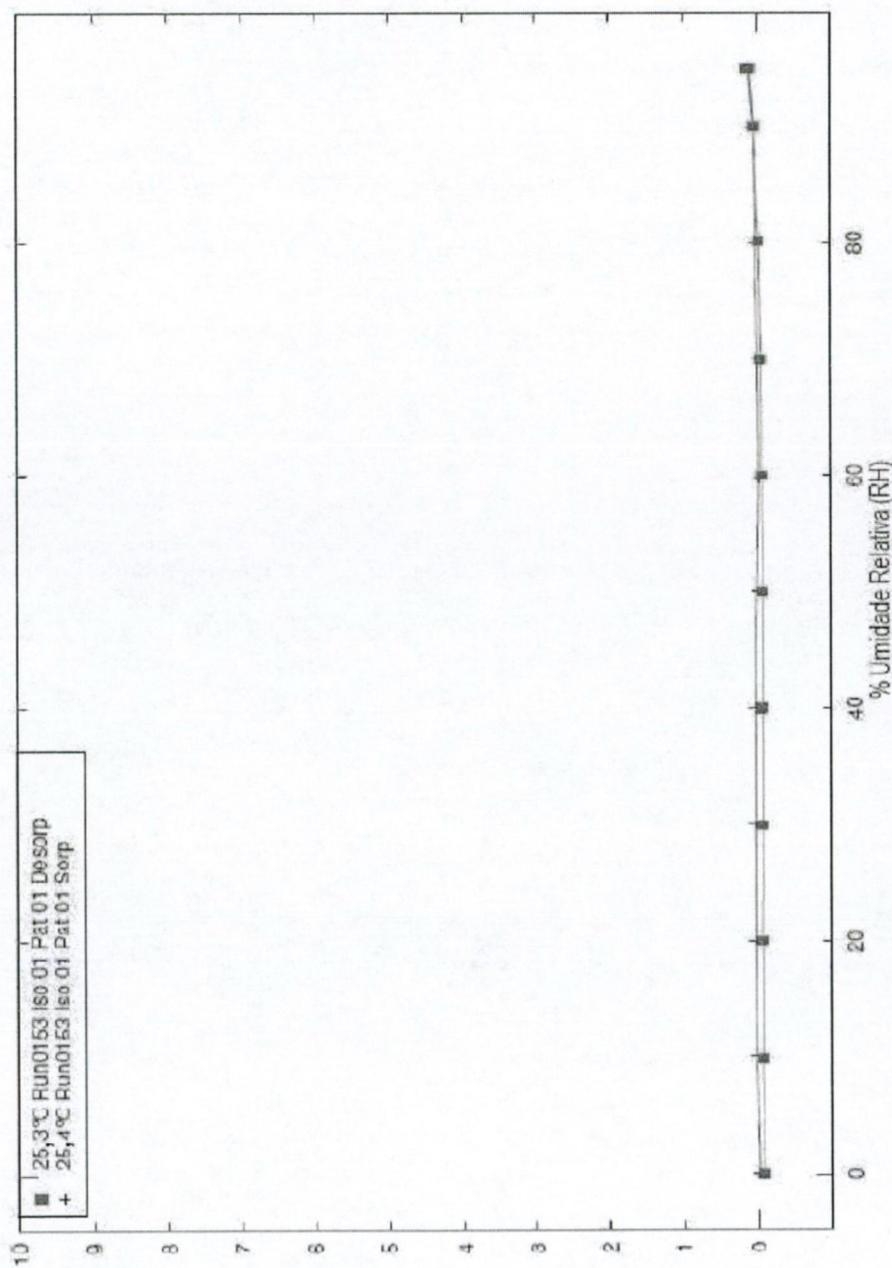


Figura 10: Estabilidade do composto de fórmula (I) sob a forma cristalina do polimorfo I na umidade do ar (eixo-x % umidade relativa/eixo-y a de peso em %).