



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

(21) **PI 0712208-0 A2**

(22) Data de Depósito: 24/05/2007
(43) Data da Publicação: 13/03/2012
(RPI 2149)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 323/02

(54) **Título:** PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 24/05/2006 IN 1252/DEL/2006

(73) **Titular(es):** Ranbaxy Laboratories Limited.

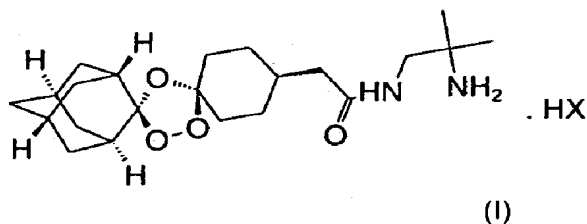
(72) **Inventor(es):** Gyan Chand Yadav, Hrish N. Dorwal, Srinivas Valavala, Vinod Kumar Sharma

(74) **Procurador(es):** Claudia Christina Schulz

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2007001374 de 24/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/138435de
06/12/2007

(57) **Resumo:** PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO. Esta invenção se refere a um processo aprimorado para a preparação de um composto de Fórmula (I), sais da base livre cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'metil propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano em que X pode ser um ânion.

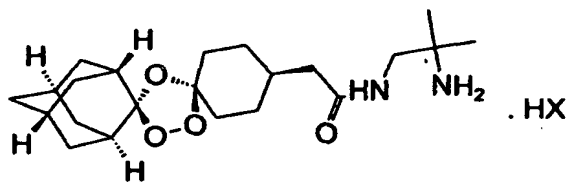


(I)

PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção se refere a um processo aperfeiçoado
 5 para a preparação de compostos de Fórmula I, sais da base
 livre cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil
 propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5]
 decano, que apresenta atividade antimalárica,



Fórmula I

em que X é um ânion.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 A malária é uma doença infecciosa aguda e
 frequentemente crônica, resultante da presença de
 protozoários parasitas nos glóbulos vermelhos do sangue.
 Causada por parasitas unicelulares do gênero *Plasmodium*, a
 malária é transmitida de pessoa para pessoa através da
 20 picada de mosquitos fêmeas.

A descoberta da artemisinina (*qinghaosu*), uma lactona
 sesquiterpênica com um grupo endoperóxido de fonte natural
 (Meshnick et al., Microbiol. Rev. 60, 301-315, 1996; Vroman
 25 et al., Curr. Pharm. Design 5, 101-183, 1999; Dhingra et
 al., Life Sci. 66, 279-300, 2000), iniciou um esforço

considerável para a elucidação de seu mecanismo molecular de ação (Jefford, Adv. Drugs Res. 29, 271-325, 1997; Cumming et al., Adv. Pharmacol. 37, 254-297, 1997) e para a identificação de novos peróxidos antimaláricos (Dong e
5 Vennerstrom, Expert Opin. Ther. Patents 11, 1753-1760, 2001). Muitos endoperóxidos sintéticos, como 1,2,4-trioxanos, 1,2,4,5-tetroxanos e outros, já foram preparados.

10 Embora os derivados semissintéticos clinicamente úteis da artemisinina sejam antimaláricos potentes e de ação rápida, eles possuem diversas desvantagens, incluindo recrudescência, neurotoxicidade (Wesche et al., Antimicrob. Agents Chemother. 38, 1813-1819, 1994) e instabilidade
15 metabólica (White, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 88, 41-43, 1994). Boa parte desses compostos é consideravelmente ativa *in vitro*, mas a maioria carece de atividade oral apreciável (White, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 88, 41-43, 1994; van Agtmael et al., Trends Pharmacol. Sci. 20,
20 199-205, 1999). Embora muitos 1,2,4-trioxanos sintéticos antimaláricos tenham sido preparados desde então (Jefford, Adv. Drugs Res. 29, 271-325, 1997; Cumming et al., Adv. Pharmacol. 37, 254-297, 1997), existe uma necessidade de se
25 identificar novos agentes antimaláricos, especialmente aqueles facilmente sintetizados e isentos de neurotoxicidade.

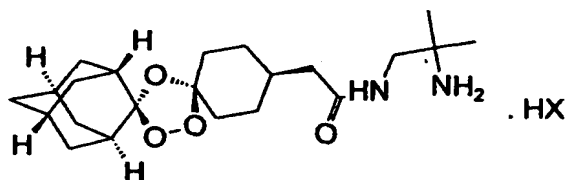
Um procedimento sintético para a preparação de compostos de Fórmula I, sais da base livre cis-adamantano-
30 2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil

propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5]
decano, foi descrito na patente U.S. 6.906.205.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 Por um aspecto, proporciona-se um processo para a
preparação de compostos de Fórmula I resultando em altos
rendimentos, tempos reduzidos de reação e fácil isolamento.
O processo é economicamente atraente, evita o uso de
produtos químicos caros e envolve menos etapas na sequência
10 de reações.

Por outro aspecto, proporciona-se um processo para a
preparação de compostos de Fórmula I, sais da base livre
cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil
15 propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5]
decano,



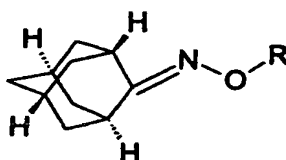
Fórmula I

20 em que X é um ânion, por exemplo, acetato, adipato,
alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato,
bissulfato, butirato, canforato, canfossulfonato,
digluconato, glicerofosfato, glicolato, malonato,
hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato,
25 hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, isetionato,
lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftaleno

sulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato,
3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato,
succinato, tartarato, tiocianato, fosfato, glutamato,
bicarbonato, p-tolueno sulfonato ou undecanoato.

5

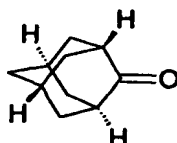
O método compreende a preparação de intermediários de Fórmula II (em que R pode ser um alquila),



Fórmula II

que, por sua vez, compreende a reação de um composto de

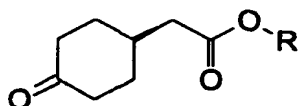
Fórmula VII



Fórmula VII

com hidrocloreto de alcóxilamina para dar origem a intermediários de Fórmula II. O processo permite que se evite a utilização de piridina, que é inflamável, difícil de se remover e tóxica. Além disso, a preparação do processo dessa invenção não envolve o uso de qualquer solvente. Os produtos são diretamente isolados por filtração. O tempo curto de reação - em torno de 2 horas - e o alto rendimento de cerca de 90% tornam o processo para a preparação dos intermediários não apenas simples, como também econômico.

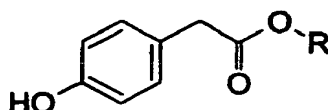
Por outro aspecto ainda, proporciona-se um processo para a preparação de intermediários de Fórmula III (onde R pode ser um alquila),



5

Fórmula III

que compreende a oxidação de um composto de fórmula VIII em uma etapa,



Fórmula VIII

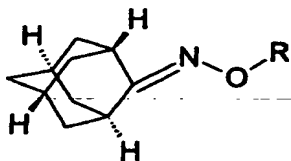
10 para dar origem a intermediários de Fórmula III. O processo pode ser conduzido a uma pressão entre cerca de 110 e 115 psi de hidrogênio.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

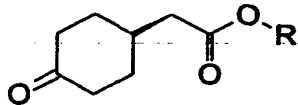
15

O processo para a preparação de compostos de Fórmula I em que um composto de Fórmula II (em que R é um alquila inferior) é reagido com um composto de Fórmula III (em que R é um alquila inferior) para a obtenção de um composto de Fórmula IV;

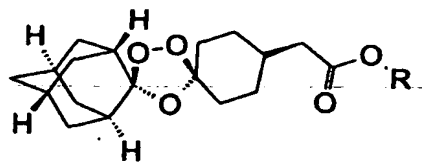
20



Fórmula II

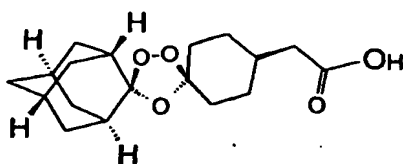


Fórmula III



Fórmula IV

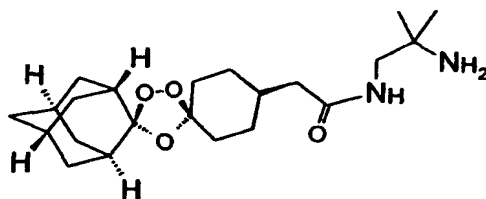
seguido de hidrólise dos compostos de Fórmula IV para dar origem a um composto de Fórmula V;



5

Fórmula V

seguido da reação do composto de Fórmula V com um agente ativador, por exemplo, cloroformiato de metila, cloroformiato de etila, cloroformiato de propila, cloroformiato de n-butila, cloroformiato de isobutila ou cloreto de pivaloíla, leva à formação de anidrido misto, que é reagido *in situ* com 1,2-diamino-2-metil propano para dar origem a um composto de Fórmula VI; e



15

Fórmula VI

reagindo-se o composto de Fórmula VI com um ácido de Fórmula HX (em que X pode ser o mesmo definido anteriormente) para dar origem a compostos de Fórmula I.

20

A reação de um composto de Fórmula VII com hidrocloreto de alcóxilamina para dar origem a intermediários de Fórmula II pode ser conduzida, por exemplo, em um solvente alcoólico como metanol, etanol, ou isopropanol, em água ou mistura(s) destes.

A reação de um composto de Fórmula VII com hidrocloreto de alcóxilamina pode ser conduzida na presença de uma base inorgânica, por exemplo, hidróxido de sódio, 5 hidróxido de potássio ou mistura(s) destes.

10 A oxidação de um composto de Fórmula VIII para dar origem a intermediários de Fórmula III pode ser conduzida na presença de um hidrocarboneto solvente, por exemplo, o-xileno, tolueno, benzeno ou mistura(s) destes. A etapa de oxidação pode ser conduzida na presença de um catalisador, por exemplo, paládio sobre carbono a uma temperatura de 80-200°C.

15 A reação de um composto de Fórmula II com um composto de Fórmula III para dar origem a um composto de Fórmula IV pode ser conduzida em um hidrocarboneto solvente, por exemplo, hexano ou ciclohexano, em um hidrocarboneto clorado solvente, por exemplo, diclorometano ou 20 dicloroetano ou mistura(s) destes.

A hidrólise de compostos de Fórmula IV para dar origem a um composto de Fórmula V pode ser conduzida, por exemplo, em um solvente alcoólico como metanol, etanol, ou 25 isopropanol, em água ou mistura(s) destes.

A hidrólise de um composto de Fórmula IV pode ser conduzida na presença de uma base inorgânica, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou mistura(s) 30 destes.

A reação de um composto de Fórmula V com um agente ativador e 1,2-diamino-2-metil propano, para dar origem a um composto de Fórmula VI, pode ser conduzida em um
5 hidrocarboneto clorado solvente, por exemplo, diclorometano ou dicloroetano, em um solvente polar aprótico, por exemplo, dimetilformamida ou dimetilsulfóxido ou mistura(s) destes.

10 A reação de um composto de Fórmula V com um agente ativador e 1,2-diamino-2-metil propano pode ser conduzida na presença de uma base orgânica, por exemplo, trimetilamina, trietilamina, isopropilamina ou mistura(s) destas.

15

A reação de um composto de Fórmula VI com um ácido de Fórmula HX, para dar origem a um composto de Fórmula I, pode ser conduzida, por exemplo, em um solvente alcoólico como metanol, etanol ou isopropanol, em um hidrocarboneto
20 solvente, por exemplo, hexano ou heptano, ou mistura(s) destes.

Ainda que a presente invenção tenha sido descrita em termos das suas concretizações específicas, certas
25 modificações e equivalentes vão ser evidentes para aqueles versados na técnica e estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção. Os exemplos são fornecidos para ilustrar aspectos particulares da matéria revelada e não limitam o âmbito da invenção.

EXEMPLOS**Exemplo 1: Preparação de O-metil-2-adamantanona oxima**

A uma solução de 2-adamantanona (50 g, 0,3328 mol, 1 equiv.) em metanol (0,25 L) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (15 g, 0,3761 mol, 1,13 equiv. em 50 mL de água), seguida de hidrocloreto de metoxilamina (37,5 g x 81,59% pureza = 30,596 g, 0,366 mol, 1,1 equiv.) sob agitação e à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 1 a 2 h. A reação foi monitorada por HPLC. A mistura reacional foi concentrada a 40-45°C sob vácuo para a obtenção de um resíduo espesso. Água (250 mL) foi adicionada em temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada durante meia hora. O sólido branco foi filtrado, lavado com água (50 mL) e secado a 40-45°C sob pressão reduzida. A O-metil-2-adamantanona oxima (57 g, 95% de rendimento) foi obtida na forma de um sólido branco.

(M⁺+1) 180, ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,98-1,79 (m, 12H), 2,53 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Exemplo 2: Preparação de 4-(metoxycarbonilmetil)ciclohexanona

Um autoclave a alta pressão foi carregado com uma mistura de (4-hidroxifenil)acetato de metila (50 g, 0,30 mol), paládio (5 g) (10%) sobre carbono (50% de umidade) e o-xileno (250 mL). A mistura reacional foi agitada sob uma pressão entre 110 e 115 psi de hidrogênio por cerca de 7 a 8 h a 140°C. A reação foi monitorada por HPLC. A mistura

reacional foi então resfriada até a temperatura ambiente e o catalisador foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obtenção de 4-(metoxycarbonilmetil)ciclohexanona na forma de um líquido oleoso de coloração entre amarelo-clara e incolor (48,7 g, 97,4%).

($M^+ + 1$) 171, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,48–1,51 (m, 2H), 2,11–2,07 (m, 2H), 2,4–2,23 (m, 7H), 3,7 (s, 3H).

10 Exemplo 3: Preparação de metil(1s,4s)-dispiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2''-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacetato

Uma solução de O-metil-2-adamantanona oxima (exemplo 1) (11,06 g, 61,7 mmol, 1,5 equiv.) e 4-(metoxycarbonilmetil)ciclohexanona (exemplo 2) (7,0 g, 41,1 mmol, 1 equiv.) em ciclohexano (200 mL) e diclorometano (40 mL) foi tratada com ozônio (produzido com um gerador de ozônio OREC [0,6 L/min O_2 , 60 V] passado através de uma garrafa vazia de lavagem de gás que foi resfriada até -78°C). O solvente foi removido após a reação estar completa. Após a remoção do solvente, o produto cru foi purificado por cristalização a partir de etanol aquoso a 80% (200 mL) para fornecer o composto citado no título desse exemplo na forma de um sólido incolor.

Rendimento: 10,83 g, 78%, pf: 96–98°C; $^1\text{H NMR}$ (500 Hz, CDCl_3): δ 1,20–1,33 (m, 2H), 1,61–2,09 (m, 21H), 2,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H).

Exemplo 4: Preparação de ácido (1s,4s)-dispiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2''-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacético

5 Hidróxido de sódio (3,86 g, 96,57 mmol, 3 equiv.) em água (80 mL) foi adicionado a uma solução de metil(1s,4s)-dispiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2''-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacetato (exemplo 3) (10,83 g, 32,19 mmol, 1 equiv.) em etanol 95% (150 mL). A mistura foi
 10 agitada a 50°C durante cerca de 4 h, resfriada a 0°C e tratada com ácido clorídrico 1M (129 mL, 4 equiv.). O precipitado foi coletado por filtração, lavado com etanol aquoso a 50% (150 mL) e secado a vácuo a 40°C para fornecer
 15 sólido incolor.

Rendimento: 9,952 g, 96%, pf: 146-148°C (etanol 95%); ¹HNMR (500 Hz, CDCl₃): δ 1,19-1,41 (m, 2H), 1,60-2,05 (m, 21H), 2,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

20 Exemplo 5: Preparação de cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano

Método A:

25

Ácido (1s,4s)-dispiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2''-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacético (exemplo 4) (5 g, 15,5 mmol, 1 equiv.) foi misturado a trietilamina (2,5 g, 24,8 mmol, 1,6 equiv.) em
 30 100 mL de diclorometano. A mistura reacional foi resfriada

até uma temperatura entre -10°C e 0°C . Cloroformiato de etila (1,68 g, 17 mmol, 1,0 equiv.) em 15 mL de diclorometano foi adicionado à mistura reacional acima a uma temperatura entre -10°C e 0°C . A mistura reacional foi
5 agitada à mesma temperatura por cerca de 10 a 30 minutos. A mistura reacional de anidrido misto resultante foi adicionada, gota a gota, a uma solução previamente preparada de 1,2-diamino-2-metilpropano (1,64 g, 18,6 mmol, 1,2 equiv.) em 100 mL de diclorometano entre -10°C e 0°C . A
10 temperatura da mistura reacional foi elevada até a ambiente. A mistura reacional foi agitada à mesma temperatura até que a reação se completasse. O monitoramento da reação foi feito através de cromatografia em camada fina usando-se entre 5% e 10% de metanol em
15 diclorometano. A reação se completou em 2 h. Uma atmosfera de nitrogênio foi mantida durante o tempo de reação. Água (50 mL) foi adicionada, a camada orgânica foi separada e lavada com uma solução de bicarbonato de sódio a 10% (50 mL) e água (50 mL), respectivamente, à temperatura
20 ambiente. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente removido a uma temperatura entre 25°C e 40°C sob pressão reduzida. Hexano (50 mL) foi adicionado ao resíduo, sob agitação, à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e lavada com 5 mL de hexano frio. O sólido foi
25 secado sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

Rendimento: 5,2 g (85,4%), $(M^+ + 1)$ 393, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,929 (s, 6H), 1,105-1,079 (m, 2H), 1,887-1,641 (m, 21H), 2,030-2,017 (d, 2H), 2,928 (d, 2H).

Método B:

Ácido (1s,4s)-dispiro[ciclohexano-1,3'-
[1,2,4]trioxolano-5',2''-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-

- 5 ilacético (exemplo 4) (10 g, 31 mmol, 1 equiv.) foi tratado com cloroformiato de isobutila (4,5 g, 33 mmol, 1,1 equiv.) em presença de uma base orgânica como trietilamina (5 g, 49,6 mmol, 1,6 equiv.) a uma temperatura entre 0°C e 7°C em 250 mL de diclorometano. A solução foi agitada a uma
- 10 temperatura entre 0°C e 7°C por cerca de 10 a 30 minutos. A essa mistura reacional formada foi adicionada, de uma só vez, uma solução previamente preparada de 1,2-diamino-2-metilpropano (3,27 g, 37 mmol, 1,2 equiv.) em 50 mL de diclorometano entre 0°C e 7°C. A temperatura da mistura
- 15 reacional foi elevada à ambiente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até que a reação se completasse. O monitoramento da reação foi feito através de cromatografia em camada fina usando-se entre 5% e 10% de metanol em diclorometano. A reação se completou em 2 h. Uma
- 20 atmosfera de nitrogênio foi mantida durante o tempo de reação. Água (250 mL) foi adicionada, a camada orgânica foi separada e lavada com uma solução de bicarbonato de sódio a 10% (200 mL) e água (100 mL), respectivamente, à temperatura ambiente e o solvente removido a uma
- 25 temperatura entre 25°C e 40°C sob pressão reduzida. Hexano (100 mL) foi adicionado ao resíduo, sob agitação, à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e lavada com hexano frio (10 mL). O sólido resultante foi secado sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

Rendimento: 10,63 g (87%), ($M^+ + 1$) 393, $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,928 (s, 6H), 1,102-1,074 (m, 2H), 1,859-1,616 (m, 21H), 2,031-2,013 (d, 2H), 2,94-2,925 (d, 2H).

5 Método C:

Ácido (1s,4s)-dispiro[ciclohexano-1,3'-[1,2,4]trioxolano-5',2''-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decan]-4-ilacético (exemplo 4) (5 g, 15,5 mmol, 1 equiv.) foi tratado com cloreto de pivaloíla (1,87 g, 15,5 mmol, 1 equiv.) e trietilamina (2,5 g, 24,8 mmol, 1,6 equiv.) a uma temperatura entre -15°C e -10°C em diclorometano (125 mL). A solução foi agitada a uma temperatura entre -15°C e -10°C por cerca de 10 a 30 minutos, resultando na formação de anidrido misto. A essa mistura reacional formada foi adicionada uma solução previamente preparada de 1,2-diamino-2-metilpropano (1,64 g, 18,6 mmol, 1,2 equiv.) em 25 mL de diclorometano entre -15°C e -10°C. A temperatura da mistura reacional foi elevada à ambiente. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente até que a reação se completasse. O monitoramento da reação foi feito através de cromatografia em camada fina usando-se entre 5% e 10% de metanol em diclorometano. A reação se completou em 2 h. Uma atmosfera de nitrogênio foi mantida durante o tempo de reação. Água (125 mL) foi adicionada, a camada orgânica foi separada e lavada com 50 mL de uma solução de bicarbonato de sódio a 10% e 125 mL de água, respectivamente, à temperatura ambiente. Finalmente, o solvente foi removido a uma temperatura entre 25°C e 40°C sob pressão reduzida. 50 mL de uma mistura solvente de 5%

de acetato de etila em hexano foram adicionados ao resíduo, sob agitação, à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada e lavada com 5 mL de hexano frio. O sólido foi secado sob pressão reduzida à temperatura ambiente.

- 5 Rendimento: 5,03 g (83%), ($M^+ + 1$) 393, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,93 (s, 6H), 1,113-1,069 (m, 2H), 1,861-1,644 (m, 21H), 2,033-2,015 (d, 2H), 2,948-2,933 (d, 2H).

10 Exemplo 6: Preparação de maleato de *cis*-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil
propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5]
decano

15 A uma solução de *cis*-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'-metil propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano (exemplo 5) (60 g, 0,153 mol) em etanol (150 mL) foi adicionada uma solução de ácido maleico (17,3 g, 0,15 mol, 0,98 equiv.) em etanol (90 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação durante cerca de

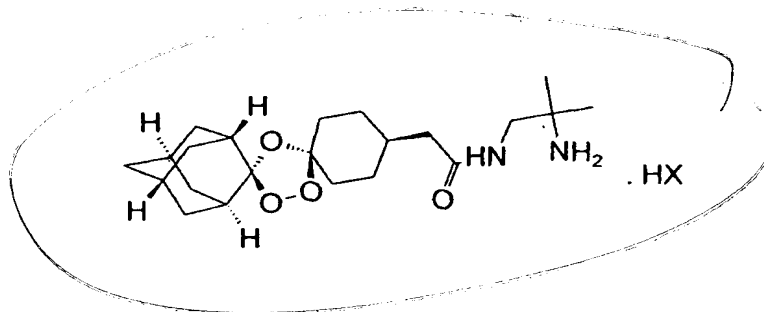
20 1 h. Para clarear essa solução, n-heptano (720 mL) foi adicionado à temperatura ambiente em 1 h e a mistura foi então agitada durante 3 h. Ela foi então resfriada até uma temperatura entre 0°C e 10°C e filtrada. A torta foi lavada com n-heptano (60 mL) e secada sob vácuo a 40-45°C.

- 25 Rendimento: 67 g, 77,4%, pf: 149°C (decomp.), ($M^+ + 1$) 393,5, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,05-1,11 (2H, m), 1,18 (6H, s), 1,64-1,89 (21H, m), 2,07 (2H, d), 3,21 (2H, d), 6,06 (2H, d), 7,797 (2H, bs), 8,07 (1H, t).

REIVINDICAÇÕES



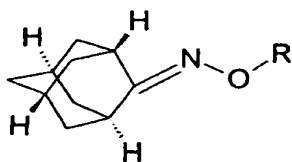
1. Processo de preparação de um composto de Fórmula I,
 sais da base livre *cis*-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-
 amino-2'-metil propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-
 5 trioxaespiro[4.5]decano



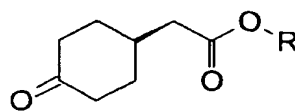
Fórmula I

em que X é um ânion selecionado de acetato, adipato,
 alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato,
 10 bissulfato, butirato, canforato, canfossulfonato,
 digluconato, glicerofosfato, glicolato, malonato,
 hemissulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato,
 hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, isetionato,
 lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftaleno
 15 sulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato,
 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato,
 succinato, tartarato, tiocianato, fosfato, glutamato,
 bicarbonato, p-tolueno sulfonato ou undecanoato,
 caracterizado por compreender,

a) reagir um composto de Fórmula II (em que R é alquila) com um composto de Fórmula III (em que R é alquila)

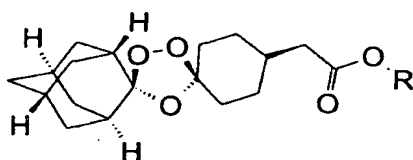


Fórmula II



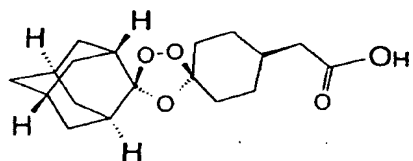
Fórmula III

para dar origem a um composto de Fórmula IV;



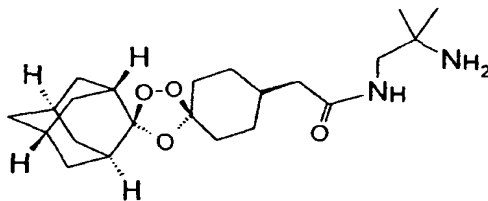
Fórmula IV

b) hidrolisar o composto de Fórmula IV para dar origem a um composto de Fórmula V;



Fórmula V

c) reagir o composto de Fórmula V com um agente ativador e 1,2-diamino-2-metil propano para dar origem a um composto de Fórmula VI; e



Fórmula VI

d) reagir o composto de Fórmula VI com um ácido de
Fórmula HX (em que X é o mesmo definido anteriormente)
5 para dar origem a um composto de Fórmula I.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que o agente ativador é
selecionado de cloroformiato de metila, cloroformiato de
etila, cloroformiato de propila, cloroformiato de n-butila,
10 cloroformiato de isobutila e cloreto de pivaloíla.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que a reação de um composto de
Fórmula II com um composto de Fórmula III para dar origem a
um composto de Fórmula IV é conduzida em um solvente
15 hidrocarboneto, solvente hidrocarboneto clorado ou
mistura(s) destes.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3,
caracterizado pelo fato de que o solvente hidrocarboneto é
hexano, ciclohexano ou mistura(s) destes.

5. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o solvente hidrocarboneto clorado é diclorometano, dicloroetano ou mistura(s) destes.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1,
5 caracterizado pelo fato de que a hidrólise de um composto de Fórmula IV para dar origem a um composto de Fórmula V é conduzida em um solvente alcoólico, água ou mistura(s) destes.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6,
10 caracterizado pelo fato de que o solvente alcoólico é metanol, etanol, isopropanol, ou mistura(s) destes.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que a hidrólise de um composto de Fórmula IV para dar origem a um composto de Fórmula V é
15 conduzida em presença de uma base inorgânica.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a base inorgânica é hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou mistura(s) destes.

20 10. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação de um composto de Fórmula V com um agente ativador e 1,2-diamino-2-metilpropano para dar origem a um composto de Fórmula VI é

conduzida em um solvente hidrocarboneto clorado, solvente aprótico polar ou mistura(s) destes.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o solvente hidrocarboneto clorado é diclorometano, dicloroetano ou mistura(s) destes.

12. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o solvente aprótico polar é dimetilformamida, dimetilsulfóxido ou mistura(s) destes.

13. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que a reação de um composto de Fórmula V com um agente ativador e 1,2-diamino-2-metilpropano para dar origem a um composto de Fórmula VI é conduzida em presença de uma base orgânica.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a base orgânica é trimetilamina, trietilamina, isopropilamina ou mistura(s) destes.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a reação de um composto de Fórmula VI com um ácido de Fórmula HX para dar origem a um composto de Fórmula I é conduzida em um solvente alcoólico, solvente hidrocarboneto ou mistura(s) destes.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o solvente alcoólico é metanol, etanol, isopropanol ou mistura(s) destes.

17. Processo de acordo com a reivindicação 15,
5 caracterizado pelo fato de que o solvente hidrocarboneto é hexano, heptano ou mistura(s) destes.

RESUMO**PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO**

Esta invenção se refere a um processo aprimorado para a preparação de um composto de Fórmula (I), sais da base
5 livre cis-adamantano-2-espiro-3'-8'-[[[(2'-amino-2'metil propil)amino]carbonil]metil]-1',2',4'-trioxaespiro [4.5] decano em que X pode ser um ânion.