

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2006.10.26</b>	(73) Titular(es): <b>JANSSEN PHARMACEUTICA NV</b>	
(30) Prioridade(s): <b>2005.10.31 US 731725 P</b>	<b>TURNHOUTSEWEG 30 2340 BEERSE</b>	<b>BE</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2008.08.06</b>	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2012.10.10</b> <b>248/2012</b>	<b>SERGIO CESCO-CANCIAN</b>	<b>US</b>
	<b>NEELAKANDHA S. MANI</b>	<b>US</b>
	<b>DAVID C. PALMER</b>	<b>US</b>
	<b>CHENNAGIRI R. PANDIT</b>	<b>US</b>
	<b>MAYRA B. REYES</b>	<b>US</b>
	(74) Mandatário:	
	<b>MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA</b>	
	<b>AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A NOVOS PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPIL-AMIDA, ÚTEIS PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS E CONDIÇÕES PATOLÓGICAS MEDIADAS PELO RECEPTOR DE HISTAMINA.

**RESUMO****"PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPILO-AMIDA"**

A presente invenção refere-se a novos processos para a preparação de derivados de ciclopropil-amida, úteis para o tratamento de distúrbios e condições patológicas mediadas pelo receptor de histamina.

**DESCRIÇÃO****"PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE CICLOPROPILAMIDA"****CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a processos para a preparação de derivados de ciclopropilamina, úteis para o tratamento de distúrbios e condições patológicas mediadas pelo receptor de histamina.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

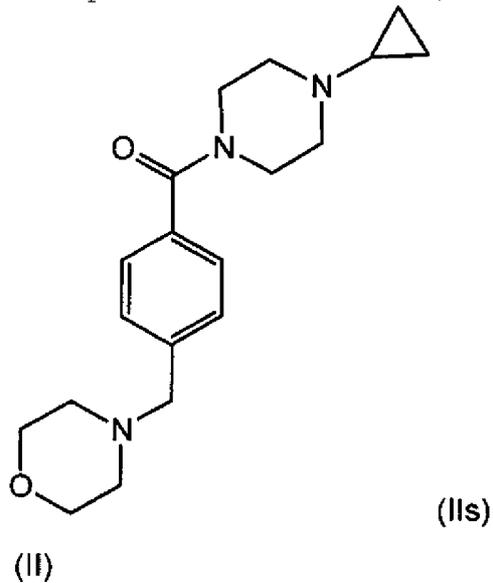
A publicação do Pedido de Patente US 2004-0110746 A1, publicado em 21 de Abril de 2005 (da mesma forma publicado como Publicação PCT WO 04/037801, 6 de maio de 2004) descreve novos derivados de piperazinil e diazepanil benzamida úteis para o tratamento de distúrbios mediados por receptor de histamina. Mais especificamente, os compostos são úteis para o tratamento de distúrbios e condições patológicas mediados pelo receptor de H<sub>3</sub>. Mais particularmente, os compostos são úteis para tratar ou prevenir distúrbios neurológicos incluindo distúrbios de sono/vigília e excitação/vigilância (por exemplo, insónia e dessincronose), distúrbios de hiperactividade e défice de atenção (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogénica, demência, défice cognitivo moderado (pré-demência), doença de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, distúrbios alimentares, obesidade, doença de movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substâncias, transtornos bipolares, distúrbios maníacos e depressão, bem como outros distúrbios mediados por receptor de histamina H<sub>3</sub> tais como resposta alérgica das vias aéreas superiores, asma, prurido, congestão nasal e rinite alérgica em um indivíduo em necessidade destes. Por exemplo, métodos para prevenir, inibir o progresso de, ou tratar resposta alérgica das vias

aéreas superiores, asma, prurido, congestão nasal e rinite alérgica.

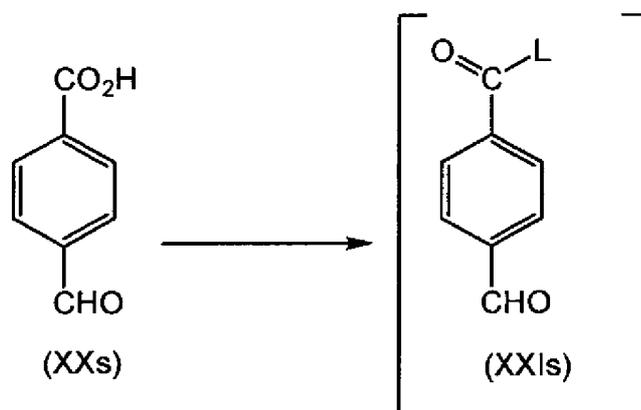
Publicação do Pedido de Patente US 2004-0110746 A1, publicado em 21 de Abril de 2005 (da mesma forma publicado como Publicação PCT WO 04/037801, de 6 de maio de 2004) descreve um processo para a preparação de piperazinil e diazepanil benzamidas. Permanece uma necessidade quanto a processos para a preparação de derivados de piperazinil e diazepanil benzamidas que sejam adequados para aplicações em grande escala/comerciais.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

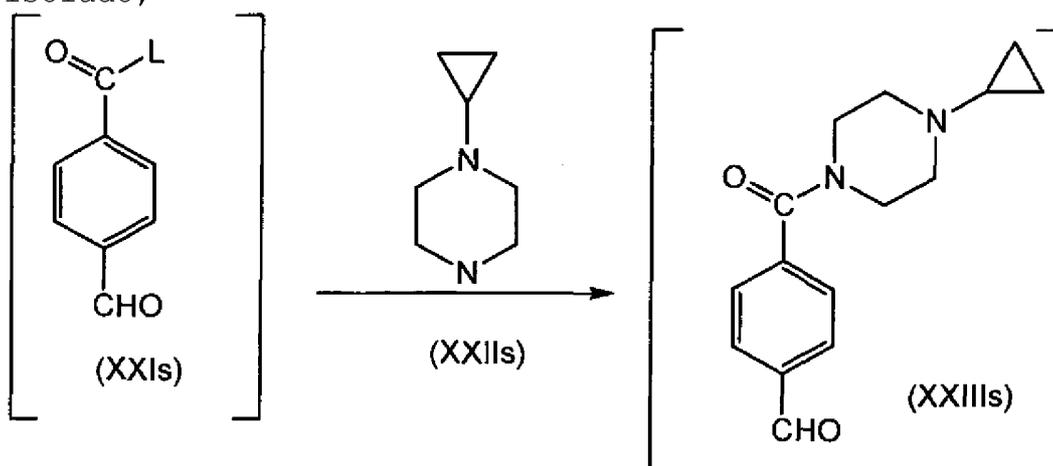
A presente invenção refere-se ainda a um processo para a preparação de compostos de fórmula (IIs)



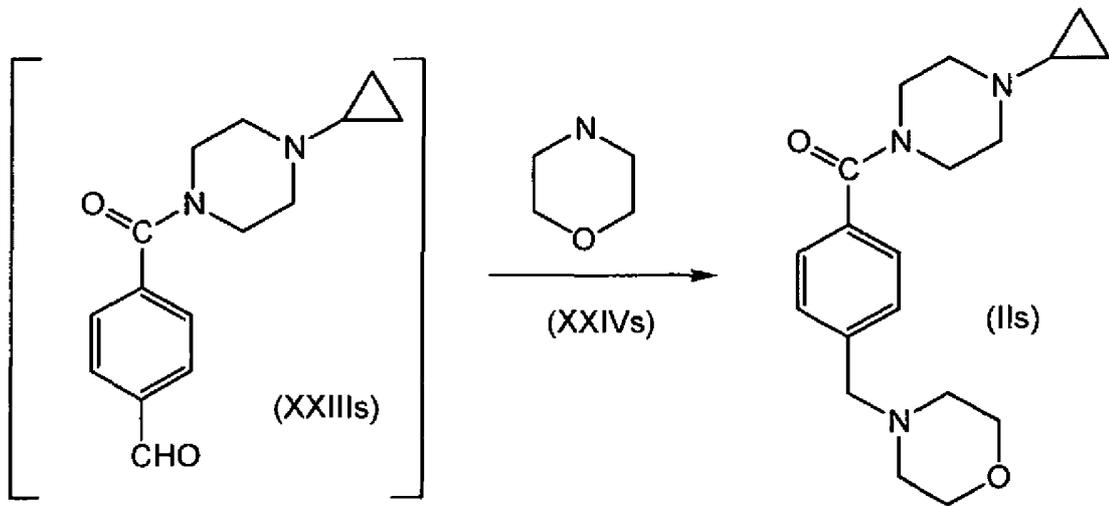
e hidratos, solvatos, e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo; que compreende



fazer reagir um composto de fórmula (XXs); num primeiro solvente orgânico; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (XXIs), em que L é um grupo abandonante; e em que o composto de fórmula (XXIs) não é isolado;



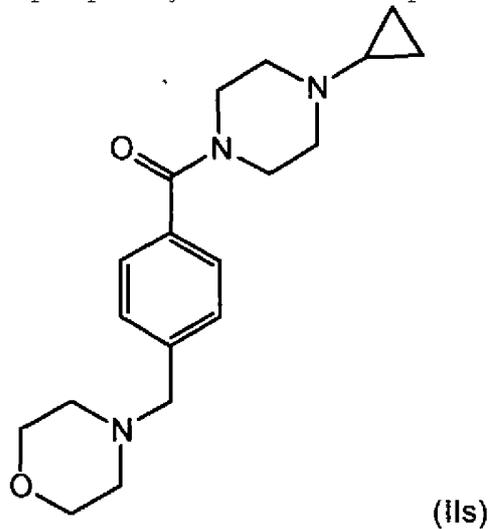
fazer reagir o composto de fórmula (XXIs) com um composto de fórmula (XXIIs); na presença de uma base orgânica ou inorgânica; num segundo solvente orgânico; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (XXIIIs); em que o composto de fórmula (XXIIIs) não é isolado;



e fazer reagir o composto de fórmula (XXIIIa) com um composto de fórmula (XXIVa); na presença de um agente redutor;

num terceiro solvente orgânico; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (IIa).

Numa forma de realização, a presente invenção refere-se a processos para a preparação de um composto de fórmula (IIa)



também conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, ou o sal farmacologicamente aceitável do mesmo, preferentemente o sal dicloridrato.

Também é revelado no presente documento uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmacologicamente

aceitável e um produto preparado de acordo com qualquer dos processos descritos no presente documento. Também é revelado no presente documento uma composição farmacêutica feita pela mistura de um produto preparado de acordo com qualquer dos processos descritos no presente documento e um veículo farmacêuticamente aceitável. Também é revelado no presente documento um processo para preparar uma composição farmacêutica que compreende misturar um produto preparado de acordo com qualquer dos processos descritos no presente documento e um veículo farmacêuticamente aceitável.

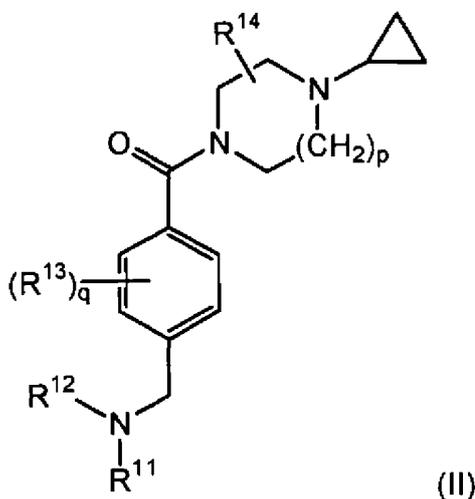
Também são revelados no presente documento métodos de tratar um distúrbio mediado por histamina, preferivelmente, o receptor de histamina  $H_3$ , (seleccionado a partir do grupo que consiste em distúrbios neurológicos incluindo distúrbios de sono/vigília e excitação/vigilância (por exemplo, insónia e dessincronose), distúrbios de hiperactividade de défice de atenção (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogénica, demência, défice cognitivo moderado (pré-demência), doença de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, distúrbios alimentares, obesidade, doença de movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substâncias, transtornos bipolares, distúrbios maníacos e depressão, bem como outros distúrbios mediados por receptor de histamina  $H_3$  tais como resposta alérgica da via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica) compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade deste, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um produto preparado de acordo com quaisquer dos processos descritos no presente documento ou uma composição farmacêutica como descrito anteriormente.

Também é revelado no presente documento a utilização de um produto preparado de acordo com qualquer dos processos descritos no presente documento na preparação de um medicamento durante tratar: (a) um distúrbio de

sono/vigília, (b) um distúrbio de excitação/vigilância, (c) insónia, (d) dessincronose, (e) distúrbios de hiperactividade de défice de atenção (ADHD), (f) um distúrbio de aprendizagem, (g) um distúrbio de memória, (h) disfunção cognitiva, (i) enxaqueca, (j) inflamação neurogénica, (k) demência, (l) défice cognitivo moderado (pré-demência), (m) doença de Alzheimer, (n) epilepsia, (o) narcolepsia, (p) um distúrbio alimentar, (q) obesidade, (r) doença de movimento, (s) vertigem, (t) esquizofrenia, (u) abuso de substância, (v) transtorno bipolar, (w) distúrbio maniaco, (x) depressão, (y) resposta alérgica das vias aéreas superiores, (z) asma, (aa) prurido, (bb) congestão nasal ou (cc) rinite alérgica, em um indivíduo em necessidade deste.

DESCRIÇÃO DETALHADA da INVENÇÃO

São revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II)



em que p, R<sup>14</sup>, q, R<sup>13</sup>, R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> são como no presente documento definidos, úteis para o tratamento de distúrbios e condições moduladas por um receptor de histamina.

Quando utilizados no presente documento, os termos "incluindo", "contendo" e "compreendendo" são empregues no

presente documento em seu sentido não limitativo, aberto.

O termo "alquilo" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada tendo desde 1 até 12 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquilo exemplares incluem metilo (Me, que pode da mesma forma ser estruturalmente descrito por "/"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isoexilo e similares.

O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada divalente tendo desde 1 até 12 átomos de carbono na cadeia. Grupos alquilenos exemplares incluem metileno, etileno, propileno e similares.

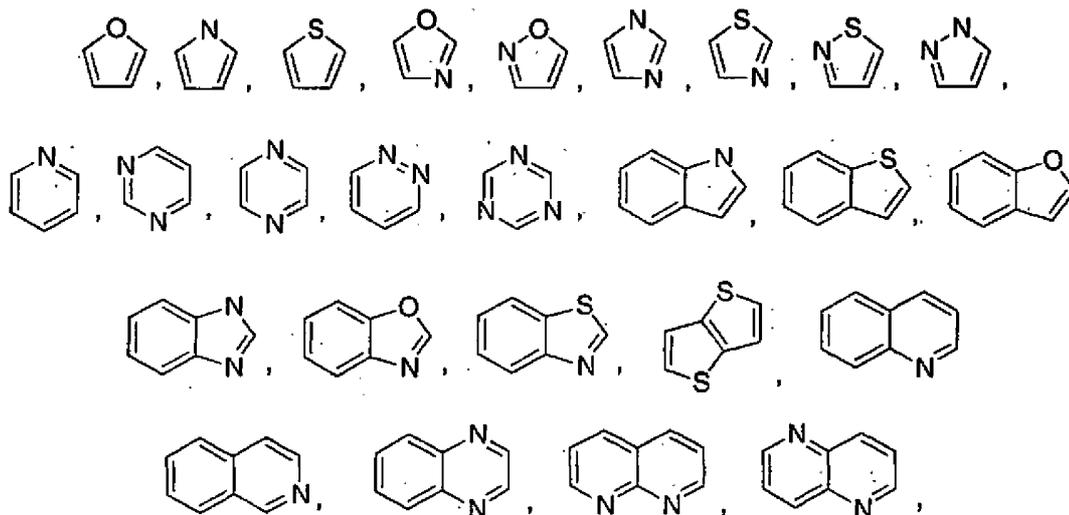
O termo "alqueno" refere-se a um grupo alqueno de cadeia linear ou ramificada tendo desde 2 até 12 átomos de carbono na cadeia. (A ligação dupla do grupo alqueno é formada por dois átomos de carbono hibridizados por  $sp^2$ ). Grupos alqueno ilustrativos incluem prop-2-eno, but-2-eno, but-3-eno, 2-metilprop-2-eno, hex-2-eno, e similares.

O termo "alquino" refere-se a um grupo alquino de cadeia linear ou ramificada tendo desde 2 até 12 átomos de carbono na cadeia. (A ligação tripla do grupo alquino é formada por dois átomos de carbono hibridizados por  $sp$ ). Grupos alquino ilustrativos incluem prop-2-ino, but-2-ino, but-3-ino, 2-metilbut-2-ino, hex-2-ino e similares.

O termo "arilo" refere-se a um carbociclo aromático, monocíclico, ou fundido ou espiro policíclico, (estrutura de anel tendo átomos de anel que são todos carbono) tendo desde 3 até 12 átomos de anel por anel. (Átomos de carbono em grupos arilo são hibridizados por  $sp^2$ ). Exemplos ilustrativos de grupos arilo incluem fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, e similares.

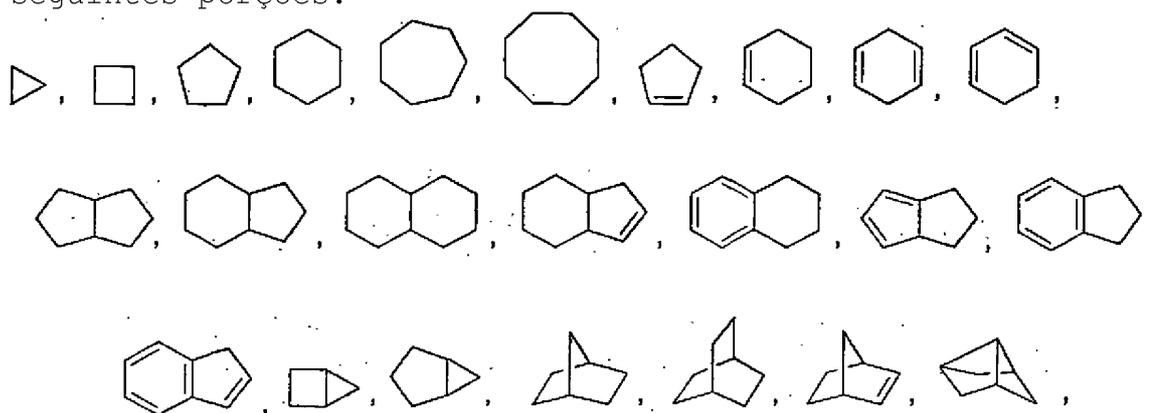
O termo "heteroarilo" refere-se a um heterociclo aromático, monocíclico, ou bicíclico ou policíclico fundido

(estrutura de anel tendo átomos de anel seleccionados a partir de átomos de carbono bem como heteroátomos de enxofre, oxigênio e azoto) tendo desde 3 até 12 átomos de anel por anel. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluem as seguintes porções:



e semelhantes.

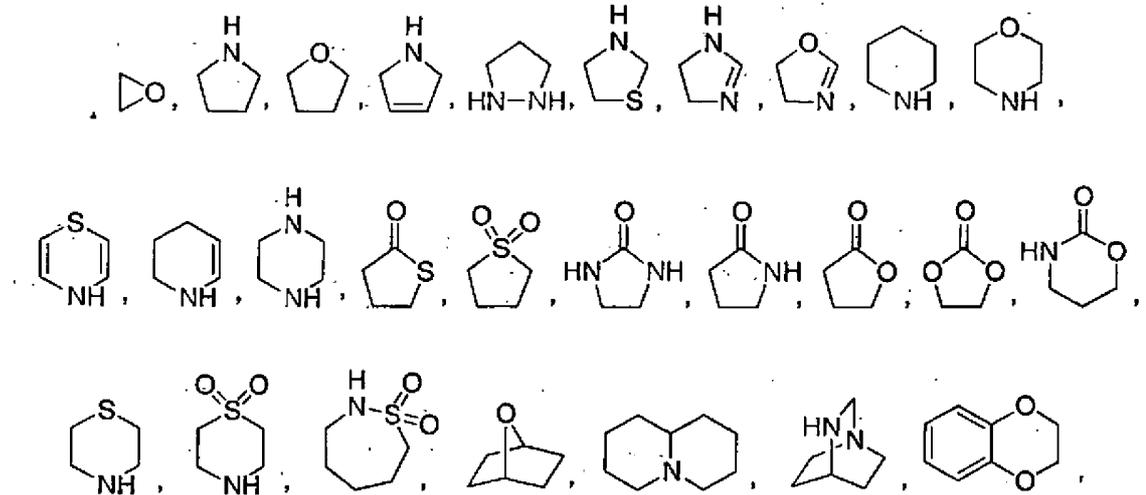
O termo "cicloalquil" refere-se um carbociclo, saturado ou parcialmente saturado, monocíclico ou fundido ou espiro policíclico, tendo desde 3 até 12 átomos de anel por anel. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluem as seguintes porções:



e semelhantes.

Um "heterocicloalquil" refere-se a uma estrutura de anel, monocíclica, ou fundida ou espiro policíclica que é

saturada ou parcialmente saturada e tem desde 3 até 12 átomos de anel por anel selecionados a partir de átomos de C e heteroátomos de N, O e S. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluem:



e

semelhantes.

O termo "halogénio" representa cloro, flúor, bromo ou iodo. O termo "halo" representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

O termo "substituído" indica que o grupo especificado ou porção porta um ou mais substituintes. O termo "não substituído" indica que o grupo especificado não porta nenhum substituinte. O termo "opcionalmente substituído" indica que o grupo especificado é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes. Onde o termo "substituído" é empregue para descrever um sistema estrutural, a substituição é indicada ocorrer em qualquer posição permitida por valência no sistema.

Abreviações empregues na descrição, particularmente nos Esquemas e Exemplos, são como segue:

CDI	N,N'-Carbonildiimidazol
DCM	= Diclorometano
DIPEA	= Diisopròpil etil amina
DMF	= Dimetilformamida

DSC	Calorimetria de Varredura Diferencial
DVS	Absorção de Vapor Dinâmico
EDCl	Cloridrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et <sub>2</sub> O	= Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
MeOH	Metanol
MTBE	Éter t-butil metílico
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	= Triacetoxiboroidreto de sódio
RMN	Ressonância Magnética nuclear
OBt	-0-(1-benzotriazolila)
RH	Humidade relativa
TEA ou Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
=	
THF	Tetraidrofurano
TLC	Cromatografia de Camada Fina
XRD	Difracção de Raios X

Com referência a substituintes, o termo "independentemente" significa que quando mais de um de tais substituintes é possível, tais substituintes podem ser o mesmo ou diferente um do outro.

O termo "indivíduo" como usadas no presente documento, refere-se a um animal, preferentemente um mamífero, o mais preferentemente um ser humano, que tem sido o objecto de tratamento, observação ou experiência.

O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" quando aqui empregado, indica essa quantidade do composto ativo ou do agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano que

está sendo buscado por investigador, veterinário, doutor médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio a ser tratado.

Quando é utilizado no presente documento, o termo "composição" está destinado a abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, directamente ou indirectamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas aqui não são qualificadas com o termo "cerca de". Compreende-se que se o termo "cerca de" é empregue explicitamente ou não, toda quantidade dada aqui é indicada para referir-se ao determinado valor actual, e é da mesma forma indicado para referir-se à aproximação a tal determinado valor que seria deduzido razoavelmente com base na experiência ordinária na técnica, incluindo aproximações devido às condições de medida e/ou experimentais para tal determinado valor.

Quando é utilizado no presente documento, a menos que seja indicado de outra maneira, o termo "grupo de saída" indicará um grupo ou átomo carregado ou descarregado que afasta-se durante uma reacção de deslocamento ou substituição. Exemplos adequados incluem, porém não são limitados a, Br, Cl, imidazolilo e similares.

Onde os compostos preparados pelos processos de acordo com esta invenção têm pelo menos um centro quiral, eles podem existir adequadamente como enantiómeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem existir adicionalmente como diastereómeros. Deve ser entendido que todos os tais isómeros e misturas destes estão abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Preferivelmente, onde o composto está presente como um enantiómero, o enantiómero está presente em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 80%, mais

preferivelmente, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 90%, mais preferivelmente ainda, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 98%, ainda mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico maior do que ou igual a cerca de 99%. Similarmente, onde o composto está presente como um diastereómero, o diastereómero está presente em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 90%, mais preferivelmente ainda, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 98%, ainda mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico maior do que ou igual a cerca de 99%.

Além disso, algumas dentre as formas cristalinas para os compostos preparados pelos processos da presente invenção podem existir como polimorfos e como tais estão destinados a ser incluídos na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos preparados pelos processos da presente invenção podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns.

Um perito na especialidade reconhecerá que em que uma etapa de reacção da presente invenção pode ser levada a cabo num variedade de solventes ou sistemas de solvente, dita etapa de reacção pode também ser levada a cabo numa mistura dos solventes adequados ou sistemas de solvente.

Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem à mistura de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados por técnicas convencionais tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados em forma racémica, ou enantiómeros individuais ou podem ser preparados por síntese enantioespecífica ou por resolução. Os compostos

podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiómeros de componente por técnicas-padrão, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido tipicamente activo, tais como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalização fraccionária e regeneração da base livre. Os compostos podem da mesma forma ser resolvidos por formação de amidas ou ésteres diastereoméricos, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos que empregando-se uma coluna de HPLC quiral.

Durante quaisquer dos processos para preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reactivos em quaisquer das moléculas envolvidas. Isto pode ser alcançado por meios de grupos protectores convencionais, tais como aqueles descritos em *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protectores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente empregando-se métodos conhecidos a partir da técnica. Por exemplo, um perito na especialidade reconhecerá que nos processos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos de substituintes tal como (C<sub>1-8</sub>alquilcarbonil)C<sub>1-8</sub>alquilo.

Também revelado no presente documento são pró-fármacos dos compostos preparados por meio de processos desta invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos que são prontamente conversíveis in vivo no composto requerido. Assim, no métodos de tratamento revelado no presente documento, o termo "administrar" deve abranger o tratamento dos vários distúrbios descrito com o composto especificamente revelado ou com um composto que pode não ser especificamente

revelado, mas que converte ao composto especificado in vivo após a administração ao paciente. Procedimentos convencionais durante a selecção e preparação de derivados de pró-fármaco adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para utilização na medicina, os sais dos compostos preparados pelo processo desta invenção referem-se aos "sais farmacologicamente aceitáveis" não tóxicos. Outros sais podem, entretanto, ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou de seus sais farmacologicamente aceitáveis. Sais farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos incluem sais de adição de ácido que podem, por exemplo, ser formados misturando-se uma solução do composto com uma solução de um ácido farmacologicamente aceitável tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzóico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico ou ácido fosfórico. Além disso, onde os compostos preparados pelo processo da invenção portam uma porção ácida, sais farmacologicamente aceitáveis adequados destes podem incluir sais de metal alcalino, por exemplo, sais de sódio ou potássio; sais de metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de cálcio ou magnésio; e sais formados com ligandos orgânicos adequados, por exemplo, sais de amónio quaternários. Desse modo, sais farmacologicamente aceitáveis representativos incluem os seguintes:

acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, brometo, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glycollilarsanilato, hexilresorcinato, hydrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato,

maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina amônio sal, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

Bases e ácidos representativos que podem ser empregados na preparação de sais farmacologicamente aceitáveis incluem os seguintes:

ácidos incluindo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, iáácido aseórbico, .ácido L- aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido 4-acetamidobenzóico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfônico, ácido (+)- (1S)-canfor-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caprónico, ácido caprílico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano- 1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidróxi-etanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glicoeptônico, ácido D-glicónico, ácido D-glicorónico, ácido L-glutâmico, ácido a-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiônico, ácido maléi- co, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido meta- nossulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítrico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutâmico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tânico, ácido (+)-L- tartárico, ácido tiociânico, ácido p-toluenossulfônico e ácido undecilênico; e

bases incluindo amônia, L-arginina, benetamina, benzetina, hidróxido de cálcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(diétilamino)- etanol, etanolamina, etilenodiamina, N-metil-glicamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnésio, 4-(2-hidroxi-*etil*)-morfolina, piperazina, hidróxido de potássio, 1-(2-hidroxi-*etil*)-pirrolidina, amina secundária, hidróxido de sódio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinco.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II), ou um enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato do mesmo, ou um sal farmacologicamente aceitável, amida ou éster do mesmo, em que  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , p, e q têm qualquer do significados definidos anteriormente no presente documento e equivalentes do mesmo, ou pelo menos um das seguintes designações e equivalentes do mesmo. Tais designações podem ser usadas onde for apropriado com qualquer das definições, reivindicações ou formas de realização definidas no presente documento:

Também revelado no presente documento são processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que p é 1.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que  $R^{11}$  e  $R^{12}$  são cada um independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidínico, pirrolidínico, piperidínico, morfolinilo, e tiomorfolinilo, cada um opcionalmente substituído como descritos anteriormente.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que  $R^{11}$  e  $R^{12}$  tomados juntamente com o azoto ao qual estão unidos formam 2-metilpirrolidínico, 3-hidroxipirrolidínico, 3-

dimetil-aminopirrolidinilo, 2,5-dimetilpirrolidinilo, 2-trifluorometilpirrolidinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 3,3-difluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, 3-trifluorometilpiperidinilo, 4-trifluorometilpiperidinilo, morfolinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 2-hidroximetilpiperidinilo, 3-hidroximetilpiperidinilo, 4-hidroximetilpiperidinilo, 4-hidroxietilpiperidinilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3-hidroximetilmorfolin-4-ilo, 2-hidroximetilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, ou 2-metilmorfolin-4-ilo.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que,  $R^{11}$  e  $R^{12}$  tomados juntamente com o azoto ao qual estão unidos formam piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, morfolinilo, ou 3-metilmorfolin-4-ilo. Em outra forma de realização, a presente invenção refere-se a processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que  $R^{11}$  e  $R^{12}$  tomados juntamente com o azoto ao qual estão unidos formam morfolinilo.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que cada  $R^{13}$  é independentemente seleccionado a partir do grupo que consiste em metilo, metoxi, e flúor.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que  $q$  é 0.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II) em que  $R^{14}$  é -H ou metilo.

Também são revelados no presente documento processos para a preparação de compostos de fórmula (II) que satisfazem qualquer uma das combinações de definições dadas no presente documento e equivalentes do mesmo.

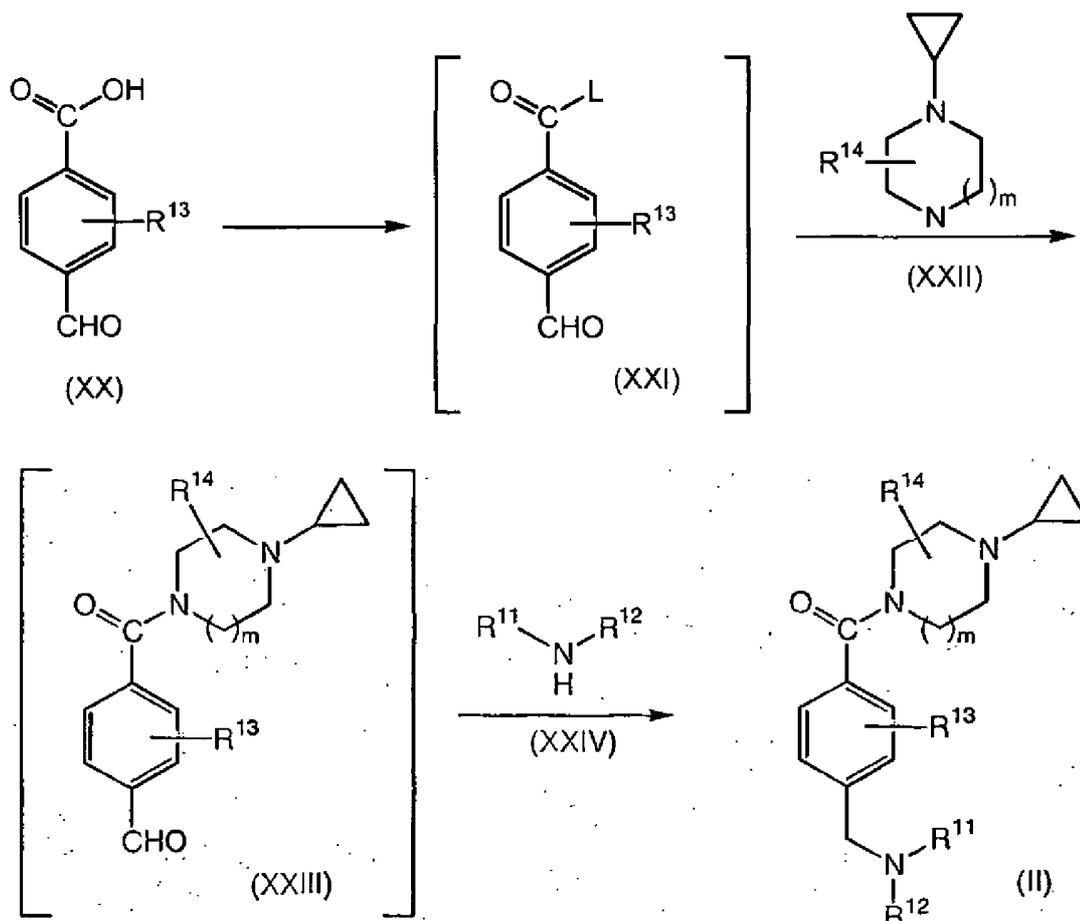
A presente invenção refere-se a processos para a preparação de compostos de fórmula (II) seleccionado a partir do grupo que consiste em (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona e (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona dicloridrato.

Os compostos preparados por meio dos processos da presente invenção são moduladores do receptor de histamina  $H_3$ , e como tal, os compostos são úteis no tratamento de estados de doença em que o receptor de histamina  $H_3$  está envolvido. Particularmente, os compostos podem ser empregues em métodos para tratar ou prevenir distúrbios neurológicos ou neuropsiquiátricos incluindo distúrbios de sono/vigília e excitação/vigilância (por exemplo, insónia e dessincronese), distúrbios de hiperactividade de défice de atenção (ADHD), distúrbios de aprendizagem e memória, disfunção cognitiva, enxaqueca, inflamação neurogénica, demência, défice cognitivo moderado (pré-demência), doença de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia com ou sem cataplexia associada, cataplexia, distúrbios de homeostasia de sono/vigília, sonolência idiopática, sonolência do dia excessiva (EDS), distúrbios do ritmo circadiano, distúrbios do sono /fadiga, fadiga, sonolência associada com apnéia do sono, prejuízo do sono devido às reposições hormonais perimenopausais, fadiga relacionada ao Parkinson, fadiga relacionada à EM, fadiga relacionada à depressão, fadiga induzida por quimioterapia, distúrbios alimentares, obesidade, doença do movimento, vertigem, esquizofrenia, abuso de substância, transtornos bipolares, distúrbios maníacos e depressão, bem como outros distúrbios em que o receptor de histamina  $H_3$  está envolvido, tais como resposta alérgica da via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica em um indivíduo em necessidade destes. Por exemplo, a invenção representa processos para preparar compostos para utilização em métodos para

prevenir, inibir a progressão de, ou tratar resposta alérgica da via aérea superior, asma, coceira, congestão nasal e rinite alérgica. Sonolência de dia excessiva (EDS) pode ocorrer com ou sem apneia do sono associada, trabalho por turnos, fibromialgia, EM e similares.

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula (IIs). O processo da presente invenção é vantajoso para propósitos comerciais e/ou em grande escala porque não requer isolamento e/ou purificação de intermediários oleosos; e não requer cromatografia de coluna que não é prático e de custo altamente proibitivo em uma escala comercial e/ou em grande escala. Adicionalmente, o processo da presente invenção pode ser concluído num único sistema de solvente, considerando que um processo similar, descrito na Publicação do Pedido de Patente US 2004-0010746 A1, publicado em 21 de Abril de 2005 (da mesma forma publicado como Publicação PCT WO 2004/037801, 6 de maio de 2004) requer solventes múltiplos (incluindo solventes de elaboração extractiva e reacção) se for aplicado aos compostos de fórmula (II).

É revelado no presente documento um processo para a preparação de compostos de fórmula (II), como descrito em mais pormenor em Esquema 1, a seguir.



Esquema 1

Conseqüentemente, um composto apropriadamente substituído de fórmula (XX), um composto conhecido ou composto preparado por métodos conhecidos, são ativados de acordo com métodos conhecidos, em um primeiro solvente orgânico; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXI), em que L é um grupo de saída adequado tais como cloro, bromo, -OC(O)O-C<sub>1-4</sub>alquilo, OBt (em que o agente ativador é HOBT), -imidazolida (em que o agente ativador é CDI) e similares; preferivelmente cloro.

Por exemplo, onde L for cloro, o composto de fórmula (XX) é reagido com um agente de cloração adequado tais como cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo, oxiclreto de fósforo e similares, preferivelmente cerca de 1,05 equivalente de cloreto de oxalilo na presença de uma

quantidade catalítica de DMF; em um solvente orgânico tais como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, e similares, preferivelmente THF. Alternativamente, o composto de fórmula (XX) é reagido com o reagente de Vilsmeier (cloreto de clorometileno-dimetilamônio) em um solvente orgânico tal como DCM; em uma temperatura na faixa de a partir de cerca de 0 °C a cerca da temperatura ambiente.

O composto de fórmula (XXI) não é isolado.

O composto de fórmula (XXI) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXII), um composto conhecido ou compostos preparados por métodos conhecidos, em que o composto de fórmula (XXII) está preferivelmente presente em uma quantidade igual a cerca de um equivalente, mais preferivelmente cerca de 0,95 equivalente; na presença de uma base orgânica ou inorgânica (sólida ou aquosa) tais como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sódio, carbonato de potássio e similares, preferivelmente 50% de NaOH aquoso; em que a base é orgânica, preferivelmente na ausência de água; por um segundo solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrilo, e similares, > preferivelmente THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIII).

O composto de fórmula (XXIII) não é isolado.

O composto de fórmula (XXIII) é reagido com um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXIV), um composto conhecido ou compostos preparados por métodos conhecidos, em que o composto de fórmula (XXIV) está preferivelmente presente em uma quantidade maior que cerca de um equivalente, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes, mais preferivelmente ainda em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,5 a cerca de 2,5 equivalentes, preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,5 a cerca de 2 equivalentes; na

presença de um agente redutor tais como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , cianoboroidreto de sódio e similares, preferivelmente,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; em que o agente redutor está preferivelmente presente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes, mais preferivelmente em uma quantidade na faixa de a partir de cerca de 1,25 a cerca de 1,5 equivalente; em um terceiro solvente orgânico tais como THF, tolueno, acetonitrilo, e similares, preferivelmente, THF; para produzir o composto correspondente de fórmula (II).

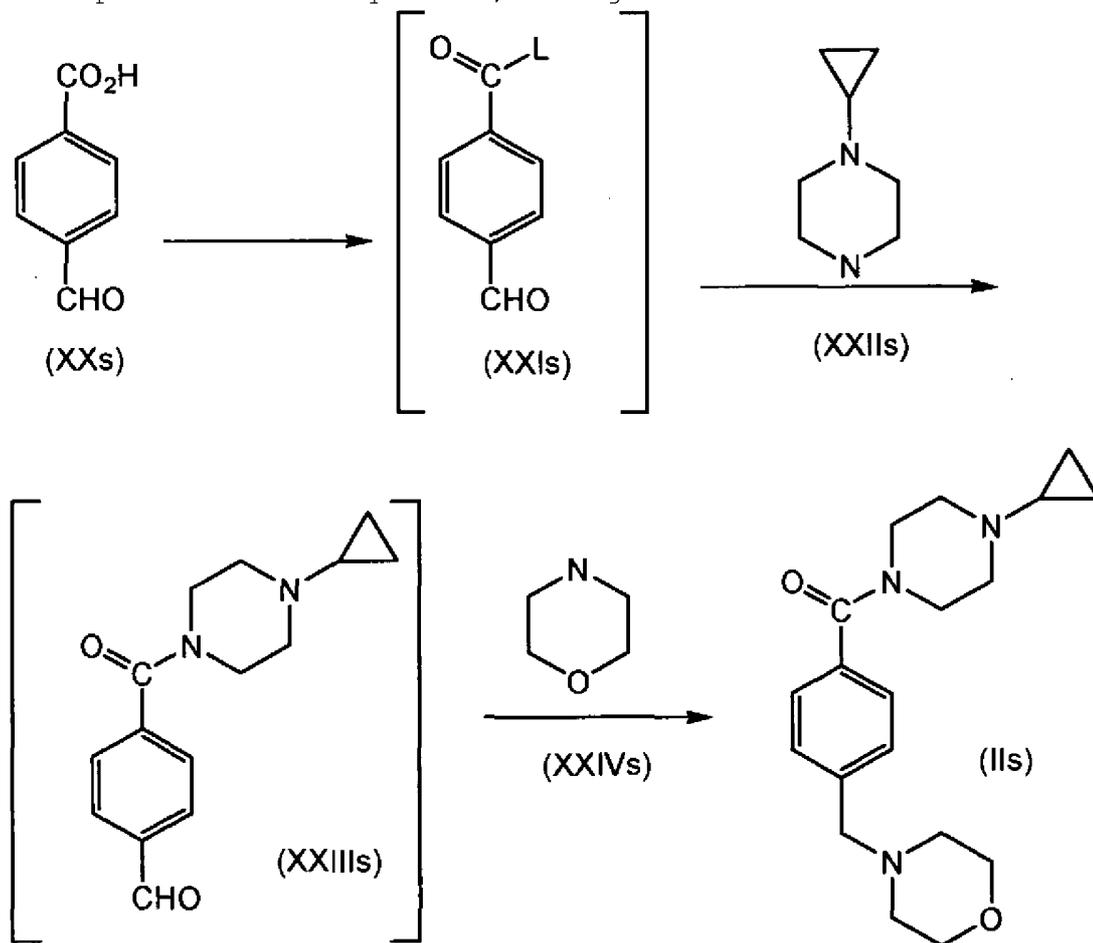
O composto de fórmula (II) é também, opcionalmente isolado e/ou purificado de acordo com métodos conhecidos. Alternativamente, o composto de fórmula (II) não é isolado e/ou purificado, mais exactamente, o composto de fórmula (II) é reagido de acordo com métodos conhecidos, para produzir um sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (II).

Preferentemente, o primeiro solvente orgânico, o segundo solvente orgânico e o terceiro solvente orgânico são iguais. Preferentemente, a conversão do composto de fórmula (XX) ao correspondente composto de fórmula (II) é completada num único sistema de solvente.

De acordo com a descrição, o composto de fórmula (II) é ainda feito reagir com um ácido farmacologicamente aceitável seleccionado adequadamente para proporcionar o correspondente sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (II). Numa forma de realização da presente invenção, o composto de fórmula (II) não é isolado e é feito reagir com um ácido farmacologicamente aceitável seleccionado adequadamente para proporcionar o correspondente sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (II).

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação do composto de fórmula (IIs), também conhecido como também conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-

(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, como descrito em mais pormenor em Esquema 2, a seguir.



**Esquema 2**

Consequentemente, um composto apropriadamente substituído de fórmula (XXs), da mesma forma conhecido como 4-formil-benzaldeído, um composto conhecido, é ativado de acordo com métodos conhecidos, em um primeiro solvente orgânico, para produzir o composto correspondente de fórmula (XXIs), em que L é cloro.

Por exemplo, o composto de fórmula (XXs) é feito reagir com um agente de cloração adequado tal como cloreto de oxalilo, cloreto de tionilo, oxiclreto de fósforo, e semelhante, preferentemente cerca de 1,05 equivalentes de cloreto de oxalilo na presença de uma quantidade catalítica de DMF; num solvente orgânico tal como THF, tolueno,

diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, e semelhante, preferentemente THF. Alternativamente, o composto de fórmula (XXs) é feito reagir com reagente de Vilsmeier (cloreto de clorometileno-dimetil-amônio) num solvente orgânico tal como DCM; a uma temperatura no intervalo de desde cerca de 0 °C até cerca de temperatura ambiente.

O composto de fórmula (XXIs) não é isolado.

O composto de fórmula (XXIs) é feito reagir com um composto substituído adequadamente de fórmula (XXIIs), também conhecido como N-ciclopropil-piperazina, um composto conhecido, em que o composto de fórmula (XXIIs) está preferentemente presente numa quantidade igual a cerca de um equivalente, mais preferentemente cerca de 0,95 equivalentes; na presença de uma base orgânica ou inorgânica (sólido ou aquoso) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e semelhante, preferentemente 50 % de NaOH aquoso; em que a base é orgânica, preferentemente na ausência de água; num segundo solvente orgânico tal como THF, tolueno, acetonitrilo, e semelhante, preferentemente THF; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (XXIIIs), também conhecido como 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído.

O composto de fórmula (XXIIIs) não é isolado.

O composto de fórmula (XXIIIs) é feito reagir com um composto adequadamente substituído de fórmula (XXIVs), também conhecido como morfolina, um composto conhecido, em que o composto de fórmula (XXIVs) está preferentemente presente numa quantidade superior a cerca de um equivalente, mais preferentemente numa quantidade no intervalo de desde cerca de 1 até cerca de 5 equivalentes, mais preferentemente ainda numa quantidade no intervalo de desde cerca de 1,5 até cerca de 2,5 equivalentes, o mais preferentemente numa quantidade no intervalo de desde cerca de 1,5 até cerca de 2 equivalentes; na presença de um

agente de redução tal como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , cianoborohidreto de sódio, e semelhante, preferentemente,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; em que o agente de redução está preferentemente presente numa quantidade no intervalo de desde cerca de 1 até cerca de 2 equivalentes, mais preferentemente numa quantidade no intervalo de desde cerca de 1,25 até cerca de 1,5 equivalentes; num terceiro solvente orgânico tal como THF, tolueno, acetonitrilo, e semelhante, preferentemente, THF; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (IIs), também conhecido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-il-metil-fenil)-metanona.

O composto de fórmula (IIs) é ainda, opcionalmente isolado e / ou purificada de acordo com conhecido métodos. Alternativamente, o composto de fórmula (IIs) não é isolado e / ou purificada, ao invés disso, o composto de fórmula (IIs) é feito reagir de acordo com métodos conhecidos, para proporcionar um sal farmacologicamente aceitável correspondente do composto de fórmula (IIs).

O primeiro solvente orgânico, o segundo solvente orgânico e o terceiro solvente orgânico são iguais

Numa forma de realização da presente invenção, o composto de fórmula (IIs) é ainda feito reagir com um ácido farmacologicamente aceitável adequadamente seleccionado para proporcionar o correspondente sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (IIs). Numa forma de realização da presente invenção, o composto de fórmula (IIs) não é isolado e é feito reagir com um adequadamente seleccionado farmacologicamente aceitável ácido para proporcionar o correspondente sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (IIs).

Preferentemente, o composto de fórmula (IIs) é isolado de acordo com conhecido métodos, por exemplo, por meio de evaporação de solvente. O composto de fórmula (IIs) pode ser ainda, opcionalmente, feito reagir de acordo com

métodos conhecidos, para proporcionar seu correspondente sal farmacêuticamente aceitável, preferentemente seu correspondente dicloridrato sal.

Os compostos ou composições preparados por meio dos processos da invenção podem ser formulados e administrados a um indivíduo por qualquer rotina convencional de administração, incluindo, porém não limitada a, administração intravenosa, oral, subcutânea, intramuscular, intradérmica e parentérica. A quantidade do composto que é eficaz para tratar cada condição pode variar, e pode ser determinada por um perito na especialidade.

Também são revelados no presente documento composições farmacêuticas que compreende um ou mais compostos preparados por meio dos processos desta invenção em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável e e opcionalmente agentes farmacêuticos adicionais tais como antagonistas de Ht ou SSRIs (Inibidores de Recaptação de Serotonina Selectivos). Preferivelmente, estas composições são em formas de dosagem unitária tais como pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas (cada qual incluindo formulações de libertação imediata, libertação cronometrada e libertação prolongada), pós, grânulos, suspensões ou soluções parentéricas estéreis (incluindo xaropes e emulsões), aerossol medido ou sprays líquidos, gotas, ampolas, dispositivos auto-injectores ou supositórios; para administração oral, parentérica, intranasal, sublingual ou rectal, ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração uma vez por semana ou uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto activo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por

exemplo, ingredientes de comprimido convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato de dicálcio ou gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré- formulação sólida que contém uma mistura homogénea de um composto preparado pelo processo da presente invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste. Ao referir- se a estas composições de pré- formulação como homogéneas, é indicado que o ingrediente activo seja uniformemente espalhado ao longo da composição de forma que a composição possa ser subdividida facilmente em formas de dosagem igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré- formulação sólida é, em seguida, subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo desde 5 até cerca de 1000 mg do ingrediente activo preparado pelo processo da presente invenção. Exemplos incluem 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, e assim por diante. Os comprimidos ou pílulas das composições descritas podem ser revestidos ou de outra maneira compostos para fornecer uma forma de dosagem que proporciona a vantagem de acção prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender uma dosagem interna e um componente de dosagem externa, o último sendo na forma de um envelope sobre o anterior. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir a desintegração no estômago e permite o componente interno passar intacto no duodeno ou ser retardado na liberação. Uma variedade de material pode ser empregada por tais revestimentos ou camadas entéricas, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos com tais materiais como verniz, álcool cetílico e acetato de celulose.

As formas líquidas em que os compostos e composições preparados por meio dos processos da presente invenção podem ser incorporados para administração oralmente ou por

injecção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões em óleo ou aquosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas, incluem gomas sintéticas e naturais tais como tragacanto, acácia, alginato, dextrano, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, polivinilpirrolidona ou gelatina.

Vantajosamente, compostos preparados por meio dos processos da presente invenção pode ser administrados numa única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diariamente. Além disso, compostos preparados por meio dos processos da presente invenção pode ser administrados em forma intranasal para uso tópico de veículos intranasais adequados, ou por pensos de pele transdérmicos bem-conhecidos por aqueles de experiência ordinária nessa técnica. A ser administrada na forma de um sistema de libertação transdérmica, a administração de dosagem será, claro, contínua em vez de intermitente ao longo do regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de fármaco activo pode ser combinado com um veículo inerte farmacologicamente aceitável não tóxico, oral tais como etanol, glicerol, água e similares. Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes adequados, lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes podem da mesma forma ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem, sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais tal como glicose ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato

de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Desintegradores incluem, sem limitação, amido, metil celulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares.

O composto preparado por meio dos processos da presente invenção pode também ser administrado na forma de sistemas de libertação de lipossoma, tais como vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes, e vesículas multilamelar. Lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípides, tais como colesterol, estearilamina ou fofatidilcolinas..

Compostos preparados por meio dos processos da presente invenção pode também ser libertados pelo uso de anticorpos monoclonais como veículos individuais aos quais as moléculas compostas são acopladas. Os compostos preparados por meio dos processos da presente invenção podem ser acoplados com polímeros solúveis como veículos de fármaco alvejáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxi propilmetacrilamida-fenol, poliidroxi etil aspartamida- fenol, ou polietileno oxidopoli lisina substituída com resíduo de palmitoílo. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis no alcance dá libertação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido poliidroxi butírico, polioésteres, poliacetais, poliidroxi piranos, policianoa- crilatos e copolímeros em bloco antipáticos ou reticulados de hidrogéis.

Compostos preparados por meio dos processos desta invenção podem ser administrados em quaisquer das composições anteriores e de acordo com regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o tratamento for requerido.

A dosagem diária dos produtos pode ser variada em uma

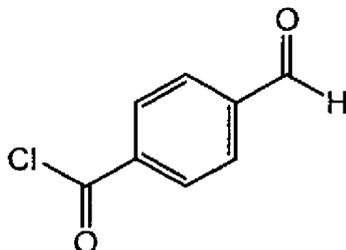
ampla faixa a partir de 1 a 1.000 mg por ser humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são fornecidas preferivelmente na forma de comprimidos que contêm 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 e 500 miligramas do ingrediente activo para o ajuste sintomático da dosagem ao indivíduo a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é ordinariamente fornecida em um nível de dosagem da partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 20 mg/kg do peso corporal por dia. Preferivelmente, a faixa é a partir de cerca de 0,02 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal por dia, e especialmente a partir de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 10 mg/kg do peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

Dosagens ideais a ser administradas podem ser determinadas facilmente por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular empregado, o modo de administração, a resistência da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição de doença. Além disso, factores associados com o paciente particular a ser tratado, incluindo idade de paciente, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar as dosagens.

Os Exemplos seguintes são mencionados para ajudar na compreensão da invenção, e não são destinados e não devem ser interpretados para limitar de qualquer maneira a invenção mencionada nas reivindicações que seguem em seguida.

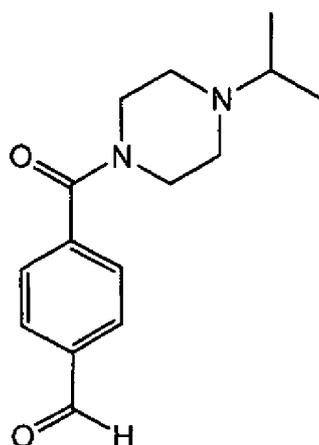
Nos Exemplos que seguem, alguns produtos de síntese são listados como tendo sido isolados como um resíduo. Será entendido por um perito na especialidade que o termo "resíduo" não limita o estado físico no qual o produto foi isolado e pode incluir, por exemplo, um sólido, um óleo, uma espuma, um amido, um xarope, e similares.

#### **Exemplo 1**

**Cloreto de 4-Formil-benzoilo**

A uma suspensão fina de 4-carboxibenzaldeído (600 g, 3,92 mol) em tetrahidrofurano (2664 g, 36,57 mol) foi adicionado dimetilformaldeído (11,48 g, 0,16 mol) e a mistura de reacção foi arrefecida até 0-5 °C com um banho de gelo. A mistura de reacção foi então agitada a 0 °C enquanto cloreto de oxalilo (608,69 g, 4,70 mol) foi adicionado lentamente. A mistura de reacção foi agitada até que foi considerada completa por meio de <sup>1</sup>HRMN para proporcionar o composto do título. A mistura de reacção foi usada na seguinte etapa sem adicional manipulação.

<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>): 10,15 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 8,05 (d, 2H)

**Exemplo 2 (exemplo de referência) 4-(4-Isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído**

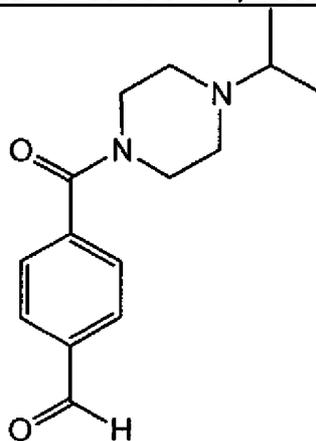
Uma solução de cloreto de 4-formil-benzoilo (2,80, 16,65 mol) (preparada como no Exemplo 1 anterior) em

tolueno (43,3 g, 469,39 mmol) foi adicionada lentamente a uma solução de NaHCO<sub>3</sub> (0,8 g, 9,52 mmol) e 4-isopropilpiperazina (2,50 g, 18,35 mmol) em água (5 g, 277 mmol) a 0 °C. A mistura de reacção foi vigorosamente agitada até que a reacção foi considerada completa. As camadas foram divididas e a fase de tolueno foi concentrada para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo.

<sup>1</sup>HRMN (CDCl<sub>3</sub>): 10,15 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 3,75 (s a, 2H), 3,40 (s a, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,55 (s a, 2H), 2,41 (s a, 2H), 1,09 (d, 6H)

### **Exemplo 3**

#### **4-(4-Isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído**

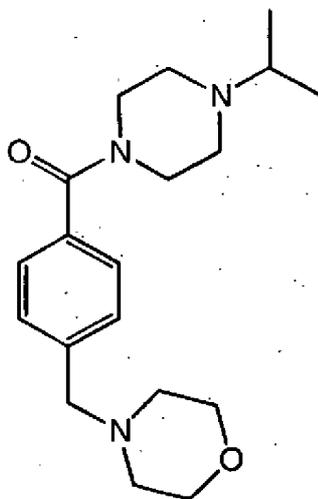


4-Isopropil-piperazina (79,53 g, 0,620 mol), THF (444 g, 5,04 mol), água (36 g, 2 mol) e uma solução a 50 % de hidróxido de sódio (130,6 g, 1,63 mol) foram carregados a um recipiente de reacção e arrefecidos até 0-5 °C. 4-Cloreto de formil-benzoilo em THF (110,08 g, 0,630 mol) foi adicionado à mistura de reacção de 4-isopropil-piperazina enquanto mantendo a temperatura abaixo de cerca de 10 °C. A suspensão branca resultante foi agitada a temperatura ambiente até que a reacção foi considerada completa. Água foi adicionada à suspensão de reacção e a solução turva resultante foi filtrada em Celite para retirar o material insolúvel. A solução de reacção filtrada foi deixada em

repouso e a camada de água foi removida. A camada de produto /THF foi seca sequencialmente com sulfato de magnésio e crivos moleculares. A solução do produto (KF < 0,5 %) foi armazenada a 5 °C para utilização sem manipulações adicionais.

**Exemplo 4**

**(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**



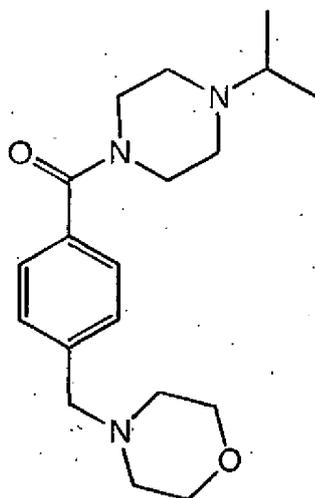
A uma solução de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (4,0 g, 15,38 mmol) em THF (40 ml) foi adicionado morfolina (2,9 g, 33,83 mmol), e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h antes de ser arrefecida até 0 °C com um banho de gelo. A mistura de reacção foi então tratada com NaBH(OAc)<sub>3</sub> (4,56 g, 21,53 mmol) em porções ao longo de 15 min. A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente até que foi considerada completa por meio de HPLC. Após a finalização, 10 % de NaOH (25 mL) foi adicionado e a reacção foi vigorosamente agitada durante 15 min. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com THF (20 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO<sub>4</sub>), filtradas e concentradas para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (s, 4H), 3,79 (s a, 2H), 3,71 (t,

4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (s a, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,44 (t, 6H), 1,05 (d, 6H).

**Exemplo 5**

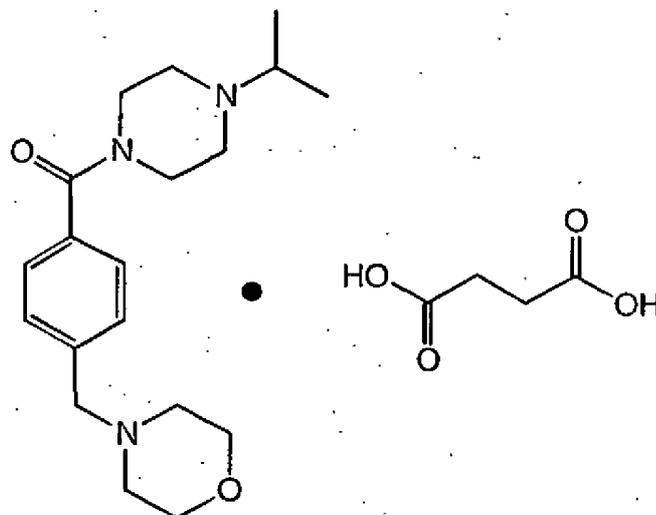
**(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**



Um solução em THF de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperazina (contendo 945g de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopro- pilpiperazina e 3879 g de THF) foi carregada a um recipiente de reacção seguido pela adição de morfolina (576,3 g, 6,55 mol). Após 20 min, a reacção foi arrefecida até cerca de 0-10 °C e triacetoxiborohidreto de sódio (1167,3 g, 5,23 mol) foi adicionado em porções. Após a finalização da reacção, solução a 10 % de hidróxido de sódio (3623,2 ml, 9,06 mol) foi adicionado lentamente e a mistura de reacção foi agitada durante 20 min. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi lavada com THF. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio. A solução de THF seco de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona foi usada sem manipulações adicionais.

**Exemplo 6**

**Sal Mono-succinato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**



Uma solução de THF (278,0 g) de (4-isopropilpiperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruta (59,4 g, 0,179 mol) foi aquecida a 40 °C e ácido succínico (27,53 g, 0,233 mol) foi adicionado. A mistura de reacção foi aquecida a 60 °C e filtrada num balão limpo. A solução resultante foi re-aquecida a 60 °C e então arrefecida lentamente, em primeiro lugar até temperatura ambiente e então até -7 °C. A suspensão resultante foi mantida a -7 °C e filtrada. A torta de filtro foi lavada com THF (60 ml) e o sólido foi seco durante a noite a 50 °C sob vácuo completo para proporcionar o sal mono-succinato bruto como um sólido branco.

Uma suspensão do sal mono-succinato bruto (701,3 g, 1,56 mol) em etanol (7,01 L) foi aquecida a 60-65 °C. Qualquer material insolúvel foi removido por meio de filtração. A solução resultante transparente foi arrefecida lentamente até -7 °C. A suspensão foi filtrada e lavada com etanol (700 ml). A torta de filtro foi seca durante a noite a 50 °C sob vácuo completo para proporcionar o sal mono-succinato como um sólido cristalino branco.

P.F.: 154-156 °C

Análise elementar para  $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_6O_2$ :

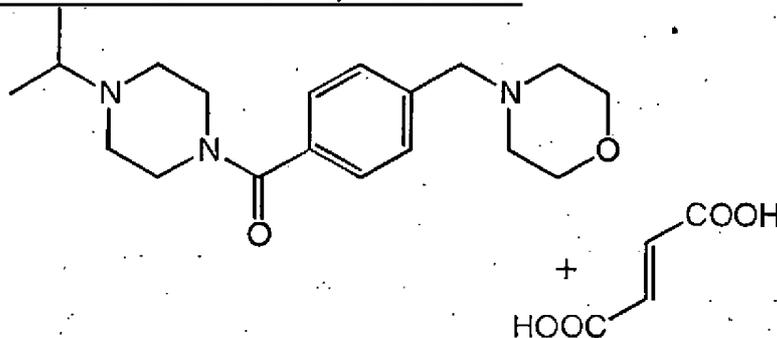
Calculado: C, 61,45; H, 7,85; N, 9,35; H<sub>2</sub>O, <0,1 %

Encontrado: C, 61,42; H, 7,84; N, 9,29; H<sub>2</sub>O, <0,1 %

MS:  $[M + H]^+ = 332$ ;  $[2M + H]^+ = 685$ .

**Exemplo 7**

**Sal mono-fumarato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**



A uma solução de THF (40mL) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,0 mmol) foram adicionados THF (40 ml) e ácido fumárico (3,3 g, 28,4 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 60 °C e agitada durante 0,5 h. A suspensão resultante foi arrefecida até 0 °C e o resultante precipitado foi colhido por meio de filtração, lavada com THF (20 ml), e secos num forno de vácuo a 65 °C durante 20 h para proporcionar composto do título bruto como um sólido branco.

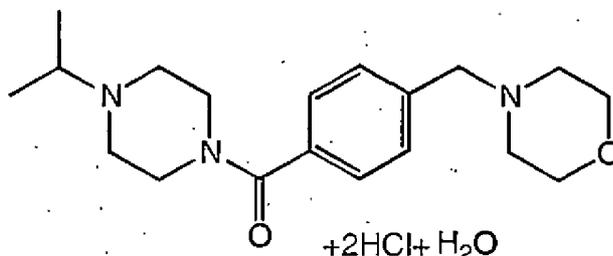
Uma suspensão de bruto (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, mono-fumarato (5,7 g, 12,7 mmol) em EtOH absoluto (110 ml) foi aquecida a 70 °C. Qualquer material insolúvel foi removido por meio de filtração através de um almofada Celite. O filtrado foi reaquecida a 65 °C e então arrefecida até 0 °C. O precipitado foi colhido por meio de filtração e lavada com MTBE (20 ml). Os sólidos foram secos num forno de vácuo a 65 °C durante 20 h para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

P.F.: 196-198 °C.

Análise elementar para  $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$ :

Calculado: C, 61,73; H, 7,43; N, 9,39

Encontrado: C, 61,44; H, 7,50; N, 9,30

**Exemplo 8****sal dicloridrato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, monohidrato**

Uma solução de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (2,0 g, 6,0 mmol) em EtOH absoluto (20 ml) foi tratada com HCl (g) (0,5 g, 13,7 mmol) a temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada durante 1 h, e então MTBE (5 ml) foi adicionado. A suspensão foi arrefecida até 0 °C e filtrada. A torta de filtro foi lavada com MTBE (20 ml), e o sólido foi seco num forno de vácuo a 60 °C durante 20 h para proporcionar composto do título bruto como um sólido branco.

Uma suspensão de bruto (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, dicloridrato (2,1 g, 5,2 mmol) em EtOH absoluto (30 ml) foi aquecida a 78 °C e H<sub>2</sub>O (2,2 mL) foi adicionado. A solução resultante foi arrefecida até temperatura ambiente e MTBE (5 mL) foi adicionado. A suspensão resultante foi arrefecida até 0 °C e filtrada. A torta de filtro foi lavada com MeOH (15 ml). Os sólidos foram secos num forno de vácuo a 105 °C durante 20 h para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

P.F.: decomp >220 °C

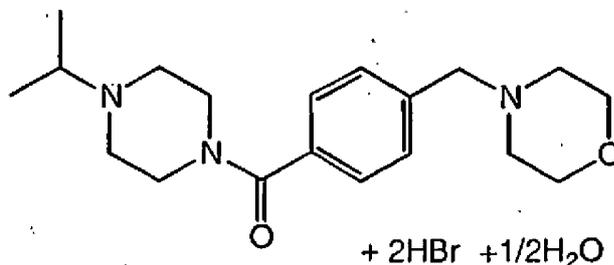
Análise elementar para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> x 2HCl x H<sub>2</sub>O:

Calculado: C, 53,97; H, 7,81; N, 9,94; Cl, 16,81;

Encontrado: C, 54,13; H, 7,50; N, 9,90; Cl, 16,68; KF: 4,02 %

**Exemplo 9**

**Sal dibromidrato de (4-Isopropil-piperazm-1-il)-(4-morfoMn-4-ilmetil-fenil)-metanona, semi-hidrato**



A uma solução de THF (40mL) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin--4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,0 mmol) foram adicionados THF (40 ml) e 30 % hidrogénio brometo solução em ácido acético (3,7 mL, 18,6 mmol) enquanto mantendo a temperatura entre 15 °C e 20 °C. A suspensão resultante foi agitada durante 1 h, e então arrefecida até 0 °C. O precipitado foi colhido por meio de filtração, lavada com THF (20 ml), e secos num forno de vácuo a 65 °C durante 20 h para proporcionar composto do título bruto como um sólido branco.

Uma suspensão de bruto (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, dibromidrato (4,9 g, 9,9 mmol) em MeOH (50 ml) foi aquecida a 65 °C. A solução resultante foi arrefecida até 0 °C e o precipitado foi colhido por meio de filtração e lavado com MeOH (15 ml). Os sólidos foram secos num forno de vácuo a 65 °C durante 20 h para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

P.F.: >290 °C decomp

Análise elementar para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> x 2 HBr x 0,5H<sub>2</sub>O:

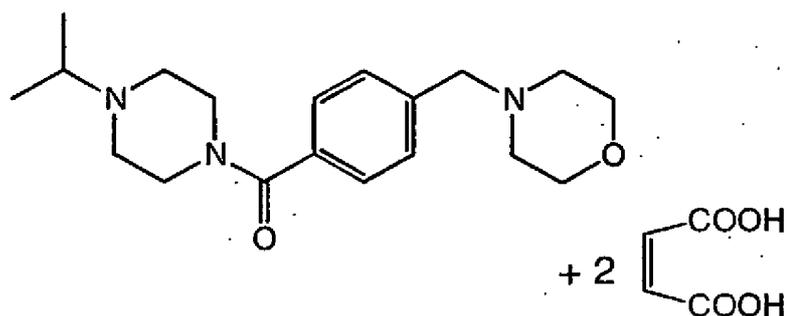
Calculado: C, 45,39; H, 6,37; N, 8,36; Br, 31,85

Encontrado: C, 45,60; H, 6,32; N, 8,36; Br, 33,41

KF: 2,02 %

**Exemplo 10**

**Sal Bis-maleato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfoMn-4-ilmetil-fenil)-metanona**



A uma solução de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3,0 g, 9,05 mmol) em EtOH absoluto (20 ml) foi adicionado, via um funil de adição, uma solução de ácido maleico (3,3 g, 19,8 mmol) em EtOH absoluto (20 ml) ao longo de 10 min. A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 15 min, a 75 °C durante 30 min, e foi então deixado que esfriasse até temperatura ambiente durante 15 h. A mistura de reacção foi arrefecida ainda a 0 °C e foi então agitada durante 2 h. O resultante precipitado foi colhido por meio de filtração por sucção e lavada com EtOH frio (20 ml). O sólido húmido foi seco num forno de vácuo a 40 °C durante 6 h para proporcionar o composto do título como material bruto, como um sólido branco.

Uma suspensão do sal bis- maleato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruto, (3,0 g) em EtOH absoluto (30 ml) foi aquecida a 75 °C durante 1 h, e a solução resultante foi filtrada através de um fritta de vidro de porosidade fina. O filtrado foi aquecido a 75 °C e então arrefecida até temperatura ambiente ao longo de 2 h, com agitação, e Et<sub>2</sub>O (10 ml) foi adicionado. A suspensão resultante foi arrefecida até 0 °C durante 2 h, o precipitado foi colhido por meio de filtração por sucção e lavado com Et<sub>2</sub>O (20 ml) sob protecção de azoto. Os sólidos foram secos num forno de vácuo a 45 °C durante 20 h para proporcionar o composto do título como um sólido cristalino branco.

P.F.: 154,1 °C

Análise elementar para  $C_{27}H_{37}N_3O_{10}$ :

Calculado: C, 57,54; H, 6,62; N, 7,46 Encontrado: C, 57,44; H, 6,66; N, 7,33.

### **Exemplo 11**

#### **Protocolo de análise para os compostos Preparados como em Exemplos 12-22**

Coluna Hewlett Packard HPLC, Zorbax Eclipse XDB-C8, 5  $\mu$ M, 4,6 x 150 mm; os solventes usados foram  $H_2O/CH_3CN/ 0,05$  % de Ácido trifluoroacético; as condições de gradiente foram gradiente de 1 % a 99 % de  $CH_3CN$  ao longo de 8 min, 99 % de  $CH_3CN$  durante 2 min.

Todas as reacções foram levadas a cabo sob uma atmosfera de azoto.

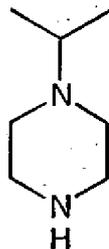
Espectros de massa foram obtidos num aparelho Agilent series 1100 MSD usando ionização de electrospray (ESI) em modos positivo ou negativo como indicado.

Cromatografia de camada fina foi realizado usando placas de sílica e gel pré-revestidas de sílica gel de Merck 60  $F_{254}$  de 2,5 cm x 7,5 cm 250  $\mu$ m ou 5,0 cm x 10,0 cm 250  $\mu$ m. Cromatografia preparativa de camada fina foi realizada usando placas pré-revestidas EM Science de sílica gel 60  $F_{254}$  20 cm x 20 cm 0,5  $\mu$ m com uma zona de concentração de 20 cm x 4 cm.

Os espectros de RMN foram obtidos num espectrómetro Bruker model DPX400 (400 MHz) ou DPX500 (500 MHz). O formato dos dados de  $^1H$  RMN a seguir é: desvio químico em ppm de campo baixo da referência de tetrametilsilano (multiplicidade, constante de acoplamento J em Hz, integração).

### **Exemplo 12**

#### **Dicloridrato de 1-Isopropilo piperazina**

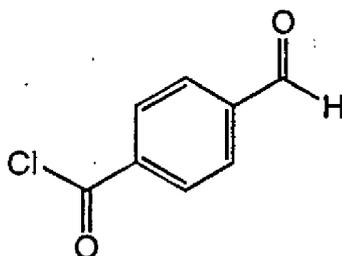


A uma solução de carboxilato de terc-butilo piperazina-1- (100 g) e acetona (48 ml) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 L) foi adicionado ácido acético (31 ml) e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (170 g). A mistura de reacção foi agitada durante 18 h, então foi diluída com 1 N de NaOH (500 ml), e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentradas a um resíduo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (200 ml) e 4 M de HCl em 1,4-dioxano (700 ml) foi adicionado à mistura de reacção ao longo de um período de diversas horas. Após 18 h, a mistura de reacção foi concentrada para proporcionar um sólido, que foi lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$  (500 ml x 2) e seco durante a noite para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 3,76-3,51 (m, 9H), 1,44 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H).

### Exemplo 13

#### Cloreto de 4-Formil-benzoil

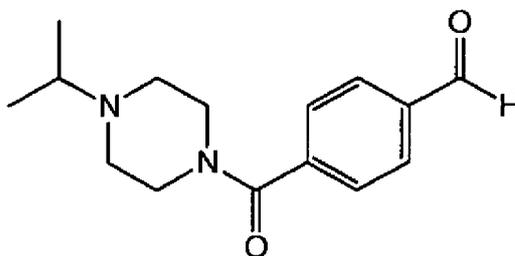


Uma suspensão de (clorometileno)dimetilcloreto de amónio (Reagente Vilsmeier; 37,7 g, 0,280 mol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 ml) a 0 °C foi tratada com 4-carboxibenzaldeído (40,0 g, 267 mmol) em uma porção. A mistura de reacção foi

agitada a 0 °C durante 30 min, então a temperatura ambiente durante 2 h. A análise de HPLC de uma alíquota da mistura de reacção extinta em MeOH indicou consumo de 4-carboxibenzaldeído. A mistura de reacção foi filtrada através de um fritta de vidro de porosidade média. O filtrado, contendo o composto do título, foi armazenado a 0 °C, e usadas na seguinte etapa sem adicional manipulação.

**Exemplo 14 (exemplo de referência)**

**4-(4-Isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído**

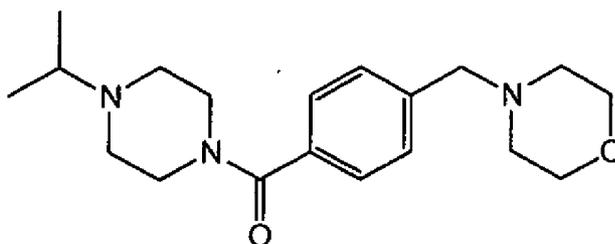


A uma suspensão de sal dicloridrato de isopropilo piperazina (52,5 g, 262 mmol) (preparados como no Exemplo 12 anterior) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado Et<sub>3</sub>N (83,5 g, 827 mmol) e a suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 1 h, então a 0 °C durante 30 min. A mistura de reacção foi filtrada através de um fritta de vidro de porosidade média e o filtrado foi arrefecido até 0 °C. Uma solução de cloreto de 4-formil benzoilo em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi adicionado via um funil de adição numa corrente lenta ao longo de 30 min. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 min, então a temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e filtrada através de um fritta de vidro de porosidade média. O filtrado foi lavado com H<sub>2</sub>O, 0,5 N NaOH, e salmoura (1 X 400 ml cada). A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada para proporcionar um óleo (59,8 g). Trituração do óleo com Et<sub>2</sub>O anidro (275 ml), seguido por remoção do solvente num evaporador rotatório rendeu o composto do título como um óleo amarelo-castanho pálido.

HPLC:  $R_T = 5,43$  min.

**Exemplo 15 (exemplo de referência)**

**(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**



A uma solução de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (32,0 g, 123 mmol) em THF (650 ml) foi adicionado morfolina (21,4 g, 246 mmol), numa corrente lenta via um funil de adição ao longo de 15 min, e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 40 min. A mistura de reacção foi tratada com  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (38,4 g, 172 mmol) em porções ao longo de 40 min, foi agitada a temperatura ambiente durante 16 h, e então concentrada a um resíduo. O resíduo foi diluído com EtOAc (400 ml), arrefecida até 0 °C, e tratadas com 1 N de NaOH (250 ml). A solução bifásica foi agitada a 0 °C durante 30 min. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 X 200 ml) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 X 100 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (1 x 300 ml), secas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e concentradas para proporcionar o composto do título como um óleo amarelo pálido.

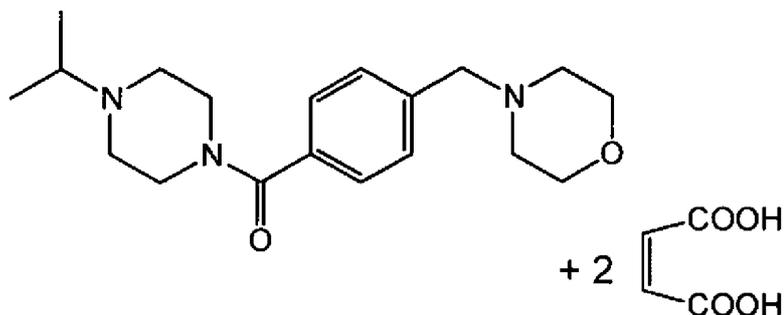
HPLC:  $R_T = 4,69$  min

MS (ESI): calcd. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ , 331,23; m/z encontrado, 332,2 (M+1)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,36 (s, 4H), 3,79 (s a, 2H), 3,71 (t,  $J = 4,7$  Hz, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,44 (s a, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,59 (s a, 2H), 2,44 (t,  $J = 4,4$  Hz, 6H), 1,05 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H).

**Exemplo 16**

**Sal bis-maleato (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-**

ilmetil-fenil)-metanona

A uma solução de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (34,0 g, 102,7 mmol) em EtOH absoluto (200 ml) foi adicionado, via um funil de adição, uma solução de ácido maleico (23,9 g, 206 mmol) em EtOH absoluto (200 ml) ao longo de 15 min. A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 30 min, a 75 °C durante 1 h, e foi então deixado que esfriasse até temperatura ambiente ao longo de 16 h. A mistura de reacção foi arrefecida ainda a 0 °C e foi agitada durante 2 h. A mistura de reacção foi diluída com Et<sub>2</sub>O (50 ml) e agitada durante 30 min. O precipitado resultante foi colhido por meio de filtração por sucção, lavado com EtOH frio/Et<sub>2</sub>O (4:1, 100 ml x 2), e seco num forno de vácuo a 40 °C durante 20 h para proporcionar o composto do título como material bruto, como um sólido branco.

Uma suspensão do sal bis- maleato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona bruto (90,5 g) em EtOH absoluto (905 ml) foi aquecida a 75 °C durante 1 h, e a solução resultante foi filtrada através de um frita de vidro de porosidade fina. O filtrado foi arrefecido até temperatura ambiente ao longo de 20 h, com agitação. A suspensão resultante foi arrefecida até 0 °C durante 2 h, e o precipitado foi colhido por meio de filtração por sucção e lavado com Et<sub>2</sub>O (2 x 200 ml). Os sólidos foram secos num forno de vácuo a 40 °C durante 20 h para proporcionar o composto do título como um sólido

cristalino branco.

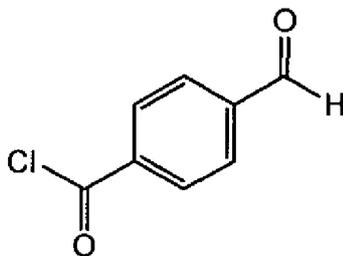
MP: 148-150 °C

MS (ESI): calcd. para  $C_{19}H_{29}N_3O_2$ , 331,23; m/z encontrado, 332,2 (M+1)

$^1H$  RMN ( $CD_3OD$ ): 7,54-7,48 (m, 4H), 6,26 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 3,85 (br m, 8H), 3,56 (s a, 1H), 3,42-3,32 (s a, 4H), 3,13 (s a, 4H), 1,38 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H). Anal. calcd. para  $C_{27}H_{37}N_3O_{10}$ : C, 57,54; H, 6,62; N, 7,46. Encontrado: C, 57,52; H, 6,73; N, 7,54.

### Exemplo 17

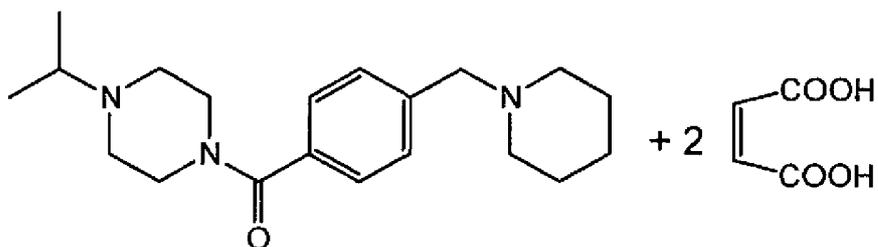
#### Cloreto de 4-Formil-benzoil



Uma solução de 4-carboxibenzaldeído (30,0 g, 0,200 mol) em tolueno (300 ml) foi tratada com cloreto de tionilo (28,6 g, 0,240 mol) e DMF (1,0 ml). A mistura de reacção foi aquecida a 100 °C durante 2 h, durante cujo tempo os sólidos dissolvidos para proporcionar uma solução de cor amarelo pálido. A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C para proporcionar uma solução do composto do título em tolueno, que foi usada sem adicional manipulação.

### Exemplo 18

#### Sal bis-maleato de (4-Isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona



A um solução agitada mecanicamente de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona (40,0 g, 122 mmol) em EtOH absoluto (800 ml) foi adicionado, via um funil de adição, uma solução de ácido maleico (28,2 g, 243 mmol) em EtOH absoluto (200 ml) ao longo de 30 min. A suspensão resultante foi agitada a temperatura ambiente durante 16 h, então diluída com Et<sub>2</sub>O (200 ml), arrefecida até 0 °C, e agitada durante 2 h. O precipitado foi colhido por meio de filtração por sucção, lavada com EtOH/Et<sub>2</sub>O frio (4:1, 3 x 100 ml). Os sólidos foram secos sob vácuo para proporcionar composto do título bruto como um sólido branco.

Uma suspensão agitada mecanicamente do material bruto (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona, sal bis-maleato) (89,0 g) em EtOH absoluto (1780 ml) foi aquecida a 75 °C durante 1 h. A resultante solução amarelo pálido foi deixado que esfriasse até temperatura ambiente com agitar ao longo de 36 h, então diluída com Et<sub>2</sub>O (220 ml), arrefecida até 0 °C, e agitada durante 3 h. O precipitado foi colhido por meio de filtração por sucção, lavada com Et<sub>2</sub>O (2 x 100 ml).

Os sólidos foram secos sob vácuo durante 16 h para proporcionar o composto do título como um sólido cristalino branco.

MP: 165-167 °C

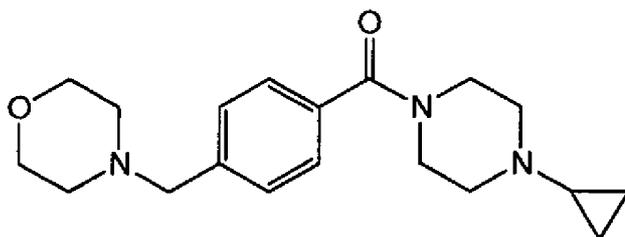
MS (ESI): calcd. para C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O, 329,25; m/z encontrado, 330,2 (M+1)

Anal. calcd. para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>: C, 59,88; H, 7,00; N, 7,48.

Encontrado: C, 59,56; H, 7,29; N, 7,40.

**Exemplo 19 (exemplo de referência)**

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



Etapa A. éster terc-butílico do ácido 4-(4-Formil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

Uma suspensão de 4-carboxibenzaldeído (3,10 g) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  foi tratada sequencialmente com éster terc-butílico do ácido piperazina-1-carboxílico (3,6 g), EDCI (3,86 g), HOBt (2,68 g), e 4-dimetilaminopiridina (~0,020 g). Após 18 h, a mistura foi extraída com 1 N de NaOH e então com 1 N de HCl. A camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada para proporcionar o composto do título.

MS (ESI): massa calcd. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ , 318,16; m/z encontrado, 219,3 [(M-100)+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 10,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2, 2H), 7,54 (d, J = 8,1, 2H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,58-3,30 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

Etapa B. éster terc-butílico do ácido 4-(4-Morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

Uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(4-formil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (2,06 g) em metanol (100 ml) foi tratada com morfolina (4 ml) e  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (6,98 g, em porções ao longo de 1 h). Após 3 h, a mistura foi diluída com  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado e extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de coluna cromatografia ( $\text{SiO}_2$ ) para proporcionar o composto do título.

MS (ESI): massa calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ , 389,23; m/z encontrado, 390,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,39-7,33 (m, 4H), 3,75-3,66 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,51-3,33 (m, 6H), 2,45-2,41 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Etapa C. (4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-

metanona

Uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (1,163 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético (~4 ml). Após 30 min, ácido trifluoroacético adicional (5 ml) foi adicionado, e a mistura foi agitada durante mais 2 h. A mistura foi diluída com diluída com saturado NaHCO<sub>3</sub> aquoso e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de coluna cromatografia (SiO<sub>2</sub>) para proporcionar o composto do título.

MS (ESI): massa calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 289,18; m/z encontrado, 290,4 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,41-7,35 (m, 4H), 3,95-3,70 (m, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,09-2,80 (m, 6H), 2,49-2,42 (m, 4H).

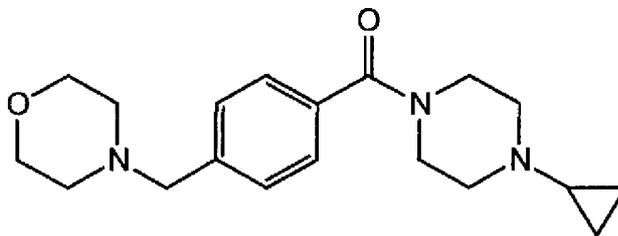
Etapa D. (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

Uma solução de (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-metanona (0,128 g) em metanol (7,5 ml) foi tratada com (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano (1,5 ml), ácido acético (0,2 ml), e NaBH<sub>3</sub>CN (~400 mg). A mistura foi aquecida a 60 °C durante 18 h, e então foi arrefecida até temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com 1 N de NaOH e extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A camada orgânica foi seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de coluna cromatografia (SiO<sub>2</sub>) para proporcionar o composto do título.

MS (ESI): massa calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 329,21; m/z encontrado, 330,4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,36 (s, 4H), 3,79-3,68 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,60-2,50 (s, 2H), 2,45-2,40 (m, 4H), 1,66-1,62 (m, 1H), 0,49-0,44 (m, 2H), 0,44-0,39 (m, 2H).

**Exemplo 20 (exemplo de referência)****(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-**

**fenil)-metanona****Etapa A. 4-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-Butilo**

Uma mistura de ferf-butilo piperazina-1-carboxilato (75,0 g), THF (500 ml), metanol (500 ml), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (161 ml), NaBH<sub>3</sub>CN (38,0 g), e ácido acético (37 ml) foi aquecida a 60 °C durante 5 h. A mistura foi arrefecida até temperatura ambiente, tratada com água (30 ml) e agitada durante 5 min. A mistura foi então tratada com 1 N de NaOH (130 ml) e foi ainda agitada durante 15 min. A mistura foi concentrada, e a solução aquosa restante foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml). A camada orgânica foi lavada com 1 N NaOH (500 ml). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (400 ml), secas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS (ESI): massa calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 226,17; m/z encontrado, 227,2 [M+H<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,39 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,55 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,60 (ddd, J = 10,3, 6,5, 3,8 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,49-0,38 (m, 4H).

**Etapa B. dicloridrato de 1-ciclopropilpiperazina**

Uma solução de 4-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (92 g) em 1,4-dioxano (200 ml) foi tratada com HCl (4 M em 1,4-dioxano, 500 ml) ao longo de 10 min enquanto mantendo a temperatura abaixo de 40 °C. Após a adição ter completado, a mistura foi aquecida a 45 °C durante 9 h e então foi arrefecida até temperatura

ambiente. A suspensão espessa foi diluída com hexanos (400 ml) e foi arrefecida até 10 °C. O sólido resultante foi colhido por meio de filtração, lavado com hexanos, e seco para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

MS (ESI): massa calcd. para  $C_7H_{14}N_2$ , 126,12; m/z encontrado, 127,0 [M+H]  $^1H$  RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 3,65 (br t,  $J = 4,7$  Hz, 4H), 3,47 (br t,  $J = 5,5$  Hz, 4H), 2,85 (br quintet,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 0,94 (s a, 2H), 0,92 (s a, 2H).

Etapa C. 4-(4-Ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído

Uma mistura de ácido 4-formil-benzóico (54,4 g), tolueno (500 ml), DMF (3,6 ml), e cloreto de tionilo (30,4, ml) foi aquecida a 60 °C durante 2 h e então foi arrefecida até 5 °C. Num balão separado; uma mistura a 5 °C de NaOH (50,7 g), água (550 ml), e tolueno (150 ml) foi tratada com dicloridrato de 1-ciclopropil-piperazina (70,0 g) em porções enquanto a temperatura foi mantido abaixo 10 °C. Após a adição ter completado, a mistura foi arrefecida até 5 °C e tratada com a solução de cloreto de acilo bruto preparados, como anteriormente a uma taxa tal que a temperatura não excedeu 10 °C. Após a adição ter completado, a mistura foi deixada que arrefecessem até temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A mistura bifásica foi basificada até pH ~1,0 com 1 N de NaOH (300 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com tolueno (100 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml), secas ( $Na_2SO_4$ ), e concentradas para proporcionar o composto do título como óleo viscoso amarelo pálido.

HPLC:  $R_T = 5,19$  min

MS (ESI): massa calcd. para  $C_{15}H_{18}N_2O_2$ , 258,14; m/z encontrado, 258,9 [M+H+]

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 10,1 (s, 1H), 7,94 (pseudo d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,56 (pseudo d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 3,77 (s

a, 2H), 3,33 (s a, 2H), 2,71 (s a, 2H), 2,55 (s a, 2H), 1,66 (ddd, J = 10,2, 6,6, 3,7 Hz, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,45-0,40 (s a, 2H).

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

A uma solução de 4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldeído (56,0 g) em 1,2-dicloroetano (550 ml) foi adicionado morfolina (37,8 ml) gota a gota ao longo de 5 min. A mistura foi arrefecida até 10 °C e foi tratada com NaBH (OAc)<sub>3</sub> (64,3 g) em porções ao longo de 1 h. Após mais 2 h, a mistura foi aquecida até temperatura ambiente, e um banho de água foi usado para manter a temperatura abaixo de 20 °C. Após 18 h, água (60 ml) foi adicionada enquanto a temperatura foi mantida sob 20 °C pela adição de pequenas quantidades de gelo. Após 20 min, a mistura foi basificada até pH ~10 com 1 N de NaOH (450 ml) e a mistura foi agitada durante 10 min. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com 1 N de NaOH (150 ml). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (200 ml), secos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), e concentradas para proporcionar o composto do título como óleo viscoso amarelo pálido.

HPLC: R<sub>T</sub> = 4,39 min

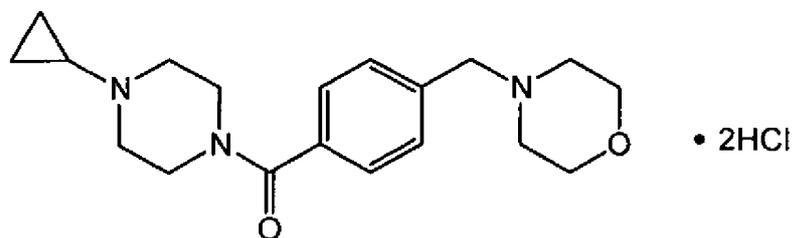
MS (ESI): massa calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 329,21; m/z encontrado, 330,2 [M+H<sup>+</sup>]

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,35 (s a, 4H), 3,73 (s a, 2H), 3,69 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,37 (s a, 2H), 2,67 (s a, 2H), 2,53 (s a, 2H), 2,43 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 1,63 (ddd, J = 10,3, 6,7, 3,7 Hz, 1H), 0,49-0,43 (m, 2H), 0,42-0,39 (s a, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 170,6, 140,0, 135,1, 129,5, 127,5, 67,4, 63,4, 54,0, 38,7, 6,3.

**Exemplo 21**

**sal dicloridrato de (4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**



Uma solução de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (68,0 g) em etanol (400 ml) foi aquecida a 60 °C e tratada com HCl concentrado (37,8 ml) gota a gota ao longo de 40 min. Um precipitado started to form após ~20 ml de HCl had been adicionado. Após a adição ter completado, a suspensão espessa foi lentamente arrefecida até 20 °C ao longo de 3 h. O sólido foi colhido por meio de filtração, lavada com etanol, e secos a 50 °C durante a noite num forno de vácuo para proporcionar o composto do título como um sólido branco.

HPLC:  $R_T = 4,30$  min

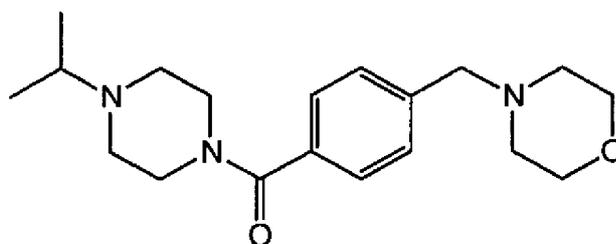
MS (ESI): massa calcd. para  $C_{19}H_{27}N_3O_2$ , 329,21; m/z encontrado, 330,0 [M+H<sup>+</sup>]

$^1H$  RMN (400 MHz,  $D_2O$ ): 7,64 (pseudo d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 7,58 (pseudo d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 4,44 (s a, 2H), 4,20-3,10 (m, 16H), 2,88 (ddd,  $J = 11,2, 6,6, 4,8$  Hz, 1H), 1,03-0,98 (m, 4H)

$^{13}C$  RMN (101 MHz,  $D_2O$ ): 172,1, 135,3, 132,2, 130,9, 128,0, 64,0, 60,5, 52,6, 52,4, 51,7, 44,8, 39,7, 39,5, 3,9.

**Exemplo 22 (exemplo de referência)**

**(4-Isopropil-piperazm-1-il)-(4-morfoMn-4-ilmetil-fenil)-metanona**



A preparação e os dados analíticos para o composto do título foram apresentados na Publicação de pedido de patente 2004-0110746 A1, publicado em 21 de Abril de 2005.

**Exemplo 23**

Como uma forma de realização específica de uma composição oral, 100 mg do composto preparado como no Exemplo 21 é formulado com suficiente lactose finamente dividida para proporcionar uma quantidade total de 580 a 590 mg para encher uma cápsula de gel dura de tamanho 0.

Embora a descrição anterior ensine os princípios da presente invenção, com exemplos proporcionados para o propósito de ilustração, será entendido que a prática da invenção abrange a totalidade das variações normais, adaptações e/ou modificações como estão dentro do âmbito das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

Esta lista de referências citadas pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente Europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

**Documentos de patente referidos na descrição**

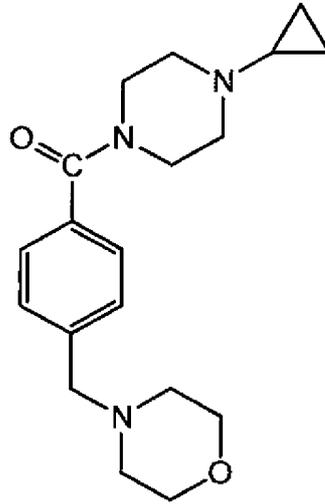
- US 20040110746 A1 [0002] [0003] [0173]
- WO 04037801 A [0002] [0003]
- US 20040010746 A1 [0048]
- WO 2004037801 A [0048]

**Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição**

- Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973 [0033]
- **T.W. GREENE ; P.G.M. WUTS.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991 [0033]
- Design of Prodrugs. Elsevier, 1985 [0034]

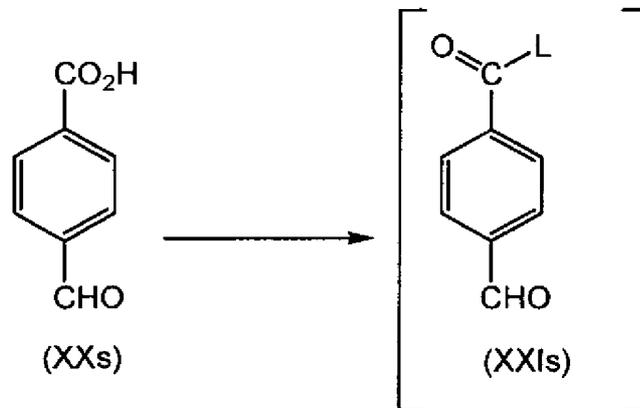
**REIVINDICAÇÕES**

1. Um processo para a preparação de um composto de fórmula (IIs)

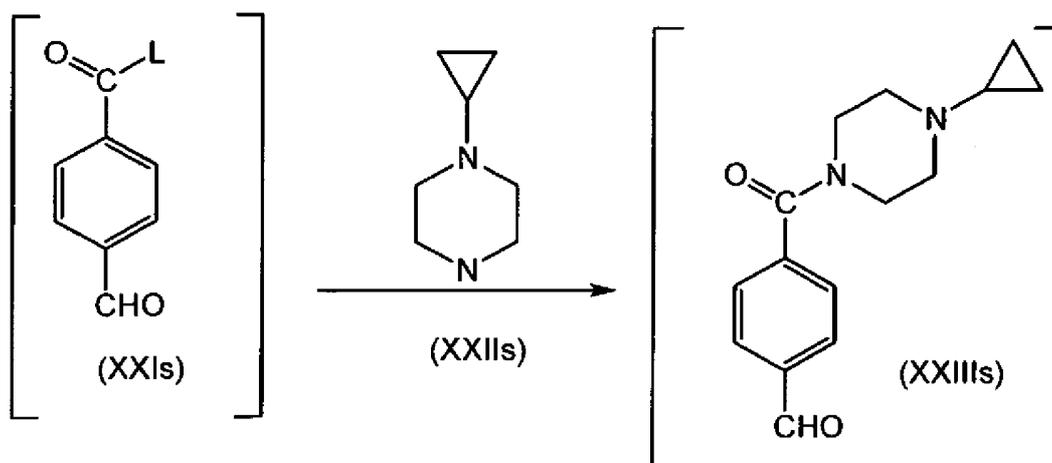


(IIs)

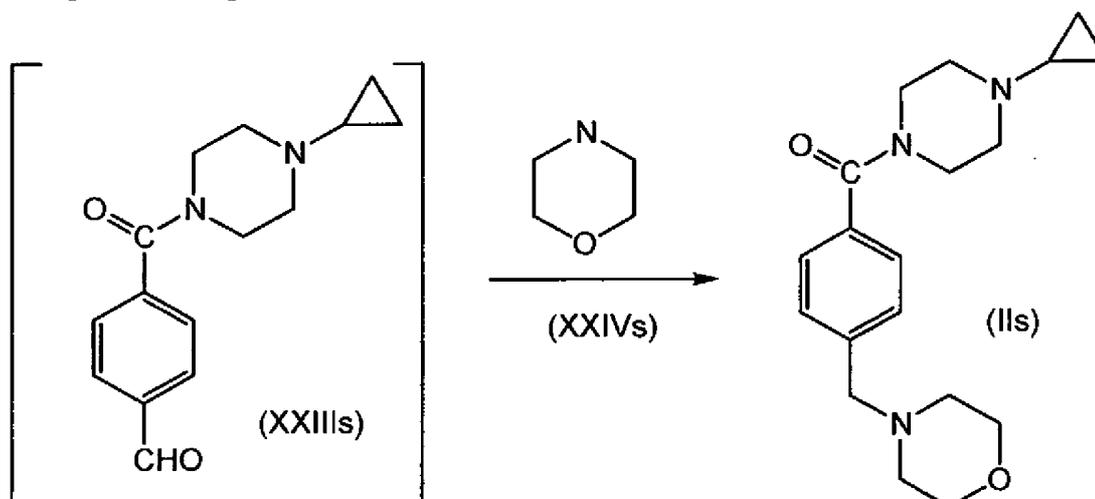
ou um hidrato, solvato, ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo; que compreende



fazer reagir um composto de fórmula (XXs); num primeiro solvente orgânico; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (XXIs), em que L é um grupo abandonante; e em que o composto de fórmula (XXIs) não é isolado;



fazer reagir o composto de fórmula (XXIs) com um composto de fórmula (XXIIs); na presença de uma base orgânica ou inorgânica; num segundo solvente orgânico; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (XXIIIs); em que o composto de fórmula (XXIIIs) não é isolado;



e fazer reagir o composto de fórmula (XXIIIs) com um composto de fórmula (XXIVs); na presença de um agente redutor; num terceiro solvente orgânico; para proporcionar o correspondente composto de fórmula (IIs), em que o primeiro solvente orgânico, o segundo solvente orgânico e o terceiro solvente orgânico são iguais, e em que L é cloro.

2. Um processo de acordo com a Reivindicação 1, em que o

composto de fórmula (XXIIs) está presente numa quantidade igual a cerca de um equivalente.

3. Um processo de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o composto de fórmula (XXIVs) está presente numa quantidade superior a cerca de um equivalente; e em que o agente redutor está presente numa quantidade compreendida entre cerca de 1 até cerca de 2 equivalentes.

4. Um processo de acordo com qualquer reivindicação anterior, que compreende ainda fazer reagir o composto de fórmula (IIs) para proporcionar o correspondente sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula (IIs).