

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 100**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2006 E 06802848 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 1919909**

54 Título: **Métodos sintéticos y productos intermedios para compuestos estereoisoméricos útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y gastrointestinal**

30 Prioridad:

31.08.2005 US 713149 P

19.05.2006 US 747762 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.12.2013

73 Titular/es:

**ARMETHEON, INC. (100.0%)
325 Sharon Park Drive, No. 303
Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**BY, KOLBOT;
YEH, J B y
PANG, PONNY**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 436 100 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos sintéticos y productos intermedios para compuestos estereoisoméricos útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y gastrointestinal

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 60/713.149, presentada el 31 de agosto de 2005, y la solicitud provisional estadounidense n.º 60/747.762, presentada el 19 de mayo de 2006.

Antecedentes de invención

10 La cisaprida es uno de una clase de compuestos conocidos como derivados de benzamida, cuyo compuesto original es metoclopramida. Las patentes estadounidenses n.ºs 4.962.115 y 5.057.525 (conjuntamente "Van Daele") dan a conocer N-(3-hidroxi-4-piperidenil)benzamidas de cisaprida. Van Daele da a conocer que estos compuestos, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas estimulan la motilidad del sistema gastrointestinal.

15 Como clase, estos derivados de benzamida tienen varias acciones farmacológicas destacadas. Las acciones farmacológicas destacadas de los derivados de benzamida se deben a sus efectos sobre los sistemas neuronales que se modulan por el neurotransmisor serotonina. El papel de la serotonina, y por tanto la farmacología de los derivados de benzamida, se ha implicado ampliamente en una variedad de estados durante muchos años. Por tanto, la investigación se ha centrado en localizar los sitios de producción y almacenamiento de serotonina así como la ubicación de los receptores de serotonina en el cuerpo humano con el fin de determinar la conexión entre estos sitios y diversas afecciones y estados patológicos.

20 En este sentido, se descubrió que un sitio importante de producción y almacenamiento de serotonina es la célula enterocromafín de la mucosa gastrointestinal. También se descubrió que la serotonina tiene una potente acción estimulante sobre la motilidad intestinal estimulando el músculo liso intestinal, acelerando el tránsito intestinal y disminuyendo el tiempo de absorción, como en la diarrea. Esta acción estimulante también está asociada con náuseas y vómitos.

25 Debido a su modulación del sistema neuronal de serotonina en el tracto gastrointestinal, muchos de los derivados de benzamida son agentes antieméticos eficaces y se usan comúnmente para controlar los vómitos durante la radioterapia o quimioterapia del cáncer, especialmente cuando se usan compuestos altamente emetogénicos tales como cisplatino. Esta acción es casi seguro el resultado de la capacidad de los compuestos para bloquear las acciones de serotonina (5HT) en sitios de acción específicos, denominados receptor 5HT₃, que se designó clásicamente en la bibliografía científica como receptor de serotonina M. La quimioterapia y terapia de radiación pueden inducir náuseas y vómitos por la liberación de serotonina a partir de células enterocromafines dañadas en tracto gastrointestinal. La liberación del neurotransmisor serotonina estimula tanto fibras nerviosas vagales aferentes (iniciando así el reflejo de vómito) como receptores de serotonina en la zona de desencadenamiento de quimiorreceptores de la región del área postrema del cerebro. El sitio anatómico para esta acción de los derivados de benzamida, y si tal acción es central (SNC), periférica o una combinación de las mismas, sigue sin resolverse (Barnes *et al.*, J. Pharm. Pharmacol. 40: 586-588, 1988). La cisaprida, como los otros derivados de benzamida parece ser un agente antiemético eficaz basándose en su capacidad para modular la actividad de la serotonina en el receptor 5HT₃.

30 Una segunda acción destacada de los derivados de benzamida es en el aumento de la actividad del músculo liso gastrointestinal desde el esófago hasta el intestino delgado proximal, acelerando así el tránsito esofágico y por el intestino delgado así como facilitando el vaciado gástrico y aumentando el tono del esfínter esofágico inferior (Decktor *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 147: 313-316, 1988). Aunque los derivados de benzamida no son agonistas de receptores colinérgicos *per se*, los efectos sobre el músculo liso mencionados anteriormente pueden bloquearse por agentes bloqueantes de receptores muscarínicos tales como atropina o inhibidores de la transmisión neuronal del tipo de tetrodotoxina que afecta a los canales de sodio. Se ha notificado una actividad bloqueante similar para los efectos contráctiles de la serotonina en el intestino delgado. Actualmente, se cree que los efectos primarios sobre el músculo liso de los derivados de benzamida son el resultado de una acción agonista sobre una nueva clase de receptores de serotonina denominados receptores 5HT₄ que están ubicados en interneuronas en el plexo mientérico de la pared intestinal. La activación de estos receptores potencia posteriormente la liberación de acetilcolina a partir de terminales nerviosas parasimpáticas ubicadas cerca de las fibras de músculo liso circundantes, y es la combinación de acetilcolina con sus receptores sobre membranas de músculo liso la que es el desencadenante real de la contracción muscular.

35 Puede encontrarse una discusión de diversos receptores de 5HT, incluyendo el receptor 5HT₄, en, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.331.401 y 6.632.827.

40 Se ha usado cisaprida principalmente para tratar la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE). Esta enfermedad se caracteriza como el flujo hacia atrás del contenido del estómago hacia el esófago. Uno de los factores más importantes en la patogénesis de la enfermedad de reflujo gastroesofágico es una reducción en la barrera de presión

debido al fallo del esfínter esofágico inferior. El fallo del esfínter esofágico inferior puede surgir debido a una baja presión basal, relajación del esfínter o a un aumento no compensado en la presión intragástrica. Otros factores en la patogénesis de la enfermedad son vaciado gástrico retrasado, aclaramiento esofágico insuficiente debido a peristaltismo alterado y la naturaleza corrosiva del material de reflujo que puede dañar la mucosa esofágica. Se piensa que la cisaprida fortalece la barrera antirreflujo y mejora el aclaramiento esofágico aumentando la presión del esfínter esofágico inferior y potenciando las contracciones peristálticas.

Debido a su actividad como agente procinético, la cisaprida también parece ser útil para tratar dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo posoperatorio y pseudo-obstrucción intestinal. La dispepsia es un estado caracterizado por una alteración del poder o función de digestión que puede surgir como un síntoma de una disfunción gastrointestinal primaria o como una complicación debida a otros trastornos tales como apendicitis, alteraciones de la vesícula biliar o malnutrición. La gastroparesia es una parálisis del estómago ocasionada por una anomalía motora en el estómago o como una complicación de enfermedades tales como diabetes, esclerosis sistémica progresiva, anorexia nerviosa o distrofia miotónica. El estreñimiento es un estado caracterizado por evacuación de heces poco frecuente o difícil resultante de estados tales como falta de tono muscular intestinal o espasticidad intestinal. El íleo posoperatorio es una obstrucción en el intestino debido a una alteración en el tono muscular tras cirugía. La pseudo-obstrucción intestinal es un estado caracterizado por estreñimiento, dolor espasmódico y vómitos, pero sin pruebas de obstrucción física.

La toxicidad farmacológica es una consideración importante en el tratamiento de seres humanos y animales. Los efectos secundarios tóxicos (efectos adversos) que resultan de la administración de fármacos incluyen una variedad de estados que oscilan entre fiebre de bajo grado y muerte. La terapia farmacológica se justifica sólo cuando los beneficios del protocolo de tratamiento compensan los posibles riesgos asociados con el tratamiento. Los factores equilibrados por el médico incluyen el impacto cualitativo y cuantitativo del fármaco que va a usarse así como el desenlace resultante si no se proporciona el fármaco al individuo. Otros factores considerados incluyen el estado físico del paciente, el estadio de la enfermedad y su historia de progresión, y cualquier efecto adverso conocido asociado con un fármaco.

La eliminación del fármaco es normalmente el resultado de la actividad metabólica sobre el fármaco y la posterior excreción del fármaco del cuerpo. La actividad metabólica puede tener lugar dentro del suministro vascular y/o dentro de compartimentos celulares u órganos. El hígado es un sitio principal de metabolismo de fármacos. El proceso metabólico puede clasificarse en reacciones sintéticas y no sintéticas. En reacciones no sintéticas, el fármaco se altera químicamente mediante oxidación, reducción, hidrólisis o cualquier combinación de los procesos mencionados anteriormente. Estos procesos se denominan conjuntamente reacciones de fase I.

En las reacciones de fase II, también conocidas como conjugaciones o reacciones sintéticas, el fármaco original, o metabolitos intermedios del mismo, se combinan con sustratos endógenos para producir un producto de conjugación o adición. Los metabolitos formados en reacciones sintéticas son, normalmente, más polares y biológicamente inactivos. Como resultado, estos metabolitos se excretan más fácilmente mediante los riñones (en la orina) o el hígado (en la bilis). Las reacciones sintéticas incluyen glucuronidación, conjugación con aminoácidos, acetilación, sulfoconjugación y metilación.

Más del 90% de una dosis de cisaprida se metaboliza mediante N-desalquilación oxidativa en el nitrógeno de la piperidina o mediante hidroxilación aromática que se produce en los anillos de o bien 4-fluorofenoxilo o bien benzamida.

Se ha encontrado que la administración de cisaprida a un ser humano provoca efectos adversos graves incluyendo trastornos del SNC, aumento de la presión sistólica, interacciones con otros fármacos, diarrea y calambres abdominales. Además, se ha notificado que la administración intravenosa de cisaprida demuestra la aparición de efectos adversos adicionales no experimentados tras la administración oral de cisaprida (Stacher *et al.* Digestive Diseases and Sciences 32(11): 1223-1230). Se cree que estos efectos adversos están provocados por los metabolitos que resultan de la desalquilación oxidativa o hidroxilación aromática del compuesto que se produce en el sistema de detoxificación de citocromo P450. La cisaprida también está sujeta a varias interacciones fármaco/fármaco no deseadas que también son un resultado del metabolismo por el sistema de citocromo P450.

Entre julio de 1993 y diciembre de 1999, se asoció la cisaprida (PROPULSID, Janssen Pharmaceutica Products, L.P.) según se informa con al menos 341 arritmias cardíacas graves. Estas arritmias incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsades de pointes y prolongación de QT. Se han notificado ochenta (80) muertes. Como resultado de estos efectos adversos, se retiró voluntariamente el producto del mercado abierto en los Estados Unidos; sin embargo, el fármaco está disponible a través de un programa de acceso limitado para investigación.

La seguridad de agonistas del receptor 5HT₄ con actividad procinética gastrointestinal (GI) ha sido limitada debido a efectos cardíacos (prolongación de intervalos de QTc, taquicardia, torsades de pointes) e interacciones farmacológicas adversas debido a metabolismo del citocromo P-450 hepático. Un agente procinético GI de esta clase que carezca de estas desventajas sería muy valioso en varias áreas terapéuticas incluyendo ERGE y trastornos del vaciado gástrico. Se han descrito determinados derivados de cisaprida en la patente estadounidense

n.º 6.552.046 y el documento WO 01/093849, sin embargo, serían deseables compuestos adicionales con propiedades incluso más ventajosas. El documento WO2005/068461 da a conocer compuestos estereoisoméricos de una fórmula dada (X) y composiciones para el tratamiento de diversos trastornos gastrointestinales incluyendo gastroparesia, reflujo gastroesofágico y estados relacionados.

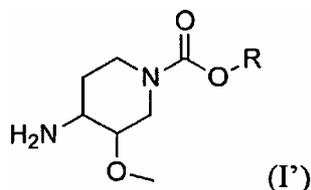
5 Se ha descubierto ahora que determinados estereoisómeros de uno de tales análogos funcionales y/o estructurales esterificados de cisaprida tienen propiedades distintas y particularmente ventajosas.

Breve resumen de la invención

10 La invención objeto proporciona métodos y procedimientos para preparar el compuesto 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo, así como los productos intermedios útiles en la preparación del compuesto, para el tratamiento seguro y eficaz de diversos trastornos gastrointestinales incluyendo, pero sin limitarse a, gastroparesia, reflujo gastroesofágico y estados relacionados. Los compuestos de la invención objeto también son útiles en el tratamiento de una variedad de estados que implican al sistema nervioso central.

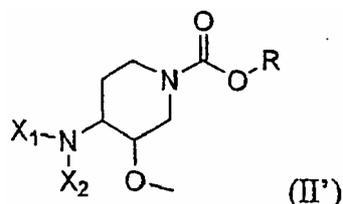
20 Según un aspecto de la invención, se proporciona un método para preparar 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo o una sal del mismo, que comprende:

1) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula (I')



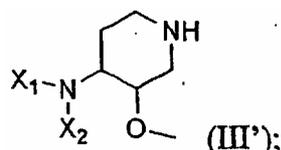
25 en una sal, en la que R es alquilo (C₁-C₈);

2) convertir el compuesto de fórmula (I') o su sal en un compuesto de fórmula (II')



30 o su sal, respectivamente, en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilulfonilo);

35 3) tratar el compuesto de fórmula (II') con un hidruro o hidróxido de metal alcalino para producir un compuesto de fórmula (III')

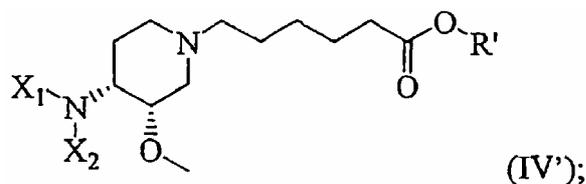


40 4) producir una sal quiral de III' tratando el compuesto de fórmula (III') con aproximadamente 0,5 equivalentes de un agente de resolución quiral y aislando la sal quiral de III', siendo el agente de resolución quiral ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico;

5) recristalizar opcionalmente el producto de 4;

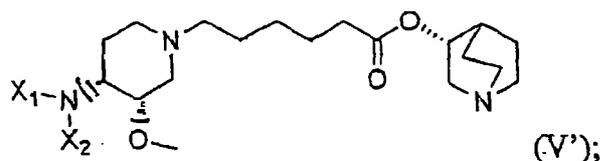
45 6) basificar el producto de 4 ó 5 para producir la forma de base libre del producto de 4 ó 5;

7) poner en contacto el producto de 6 con un 6-halohecanoato de alquilo (C₁-C₈) para producir un compuesto de fórmula (IV')



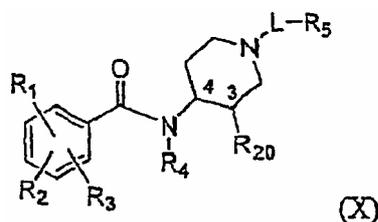
en la que R' es alquilo (C₁-C₈);

- 5 8) tratar el producto de 7 con (R)-quinuclidin-3-ol y un ácido de Lewis en un disolvente orgánico para producir un compuesto de fórmula (V')



- 10 9) desproteger el grupo 4-amino del producto de 8 para producir 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 15 10) acilar el producto de 9 con ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico;
- 11) convertir opcionalmente el producto de 10 en una sal.

Los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención comprenden compuestos de fórmula X:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

- 25 los enlaces en las posiciones 3 y 4 están en cis en relación entre sí;
- L es -(alquil C₁-C₆)- (en un aspecto, -(alquil C₃-C₅)-), -(alquil C₁-C₆)-C(O)- o -C(O)-(alquil C₁-C₆)-, en los que cada uno de los grupos alquilo está sustituido opcionalmente con 1 ó 2 grupos que son independientemente halógeno, alcoxilo C₁-C₄ u OH y en el que un carbono en la parte de alquilo de L puede reemplazarse por -N(R₉)-;
- 30 R₁ es halógeno;
- R₂ es amino, NH(alquilo C₁-C₄) o N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄);
- 35 R₃ es OH o alcoxilo C₁-C₄;
- R₄ es H o metilo; y
- R₅ es -O-cicloalquilo C₃-C₈, -O-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, -O-arilo, -N(R₉)-(alquil C₀-C₆)-C(O)-arilo o -N(R₉)-alquil C₀-C₆-arilo, -O-heteroarilo, -N(R₉)-C₁-C₆(O)-heteroarilo o -N(R₉)-alquil C₀-C₆-heteroarilo, en los que cada uno de los grupos cíclicos está no sustituido o sustituido en una o más posiciones sustituibles con alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁ u -O-(alquil C₀-C₆)-C(O)R₁₁, metilsulfona, sulfonamida C₀-C₆ o NO₂; en los que
- 45 R₉ en cada aparición es independientemente H o alquilo C₁-C₄;
- R₁₁ es alquilo C₁-C₆, OH o

R₁₁ es alcoxilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxilo C₁-C₄, amino, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquil C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆), -(alquil C₀-C₆)-C(O)N(R₉)-heterocicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, -C₁-C₆(O)N(R₉)-heteroarilo o heteroarilo, en los que

5 los grupos heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ u OCF₃,

el grupo heteroarilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ u OCF₃; o

10 R₁₁ es -O-heterocicloalquilo en el que el heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo, hidroxilalquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, -CO₂H, CF₃ u OCF₃; y

15 R₂₀ es alcoxilo C₁-C₆ (preferiblemente alcoxilo C₁-C₄, más preferiblemente metoxilo) u OH.

También se describen composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula (X) preparado mediante los métodos y/o procedimientos de la invención y al menos un excipiente, adyuvante, portador o disolvente farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de fórmula (X) que se preparan mediante los métodos y/o procedimientos de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedad de reflujo gastroesofágico y reducen sustancialmente los efectos adversos asociados con la administración de cisaprida. Estos efectos adversos incluyen, pero no se limitan a, diarrea, calambres abdominales y elevaciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca.

25 Adicionalmente, los compuestos y las composiciones preparadas mediante los métodos y/o procedimientos de la invención son útiles en el tratamiento de emesis y otros estados, incluyendo pero sin limitarse a dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo posoperatorio y pseudo-obstrucción intestinal. Como beneficio añadido, también se reducen los efectos adversos asociados con la administración de cisaprida en estos métodos de tratamiento.

30 Ventajosamente, los compuestos preparados mediante los métodos y/o procedimientos de la invención son ligandos para el receptor 5HT₄ y, por consiguiente, pueden usarse para tratar estados mediados a través de este receptor. Estos receptores se ubican en varias zonas del sistema nervioso central y la modulación de estos receptores puede usarse para efectuar las modulaciones deseadas del SNC.

35 Ventajosamente, los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención objeto para preparar compuestos estereoisoméricos contienen generalmente un resto éster que no resta valor a la capacidad de estos compuestos para proporcionar un beneficio terapéutico, sino que los hace más susceptibles a la degradación por esterasas séricas y/o citosólicas, evitando de ese modo el sistema de detoxificación de fármacos de citocromo P450 asociado con los efectos adversos provocados por la cisaprida y reduciendo la incidencia de tales acontecimientos adversos.

45 Se describen además los compuestos de fórmula (X) preparados utilizando los métodos y/o procedimientos de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo posoperatorio y pseudo-obstrucción intestinal; y estados relacionados.

50 Ventajosamente, los compuestos terapéuticos preparados utilizando los métodos y/o procedimientos de la invención objeto son estables en almacenamiento y proporcionan un metabolismo más seguro de los fármacos en comparación con otros fármacos; por tanto, los compuestos de la invención objeto pueden usarse con una incidencia inferior de efectos secundarios y toxicidad.

55 Se describen además los productos de descomposición (preferiblemente productos de descomposición metabólica), que se forman cuando sobre los compuestos terapéuticos preparados mediante los métodos y/o procedimientos de la invención objeto actúan esterasas. Estos productos de descomposición pueden usarse tal como se describe en el presente documento para monitorizar el aclaramiento de los compuestos terapéuticos de un paciente

Breve descripción de los dibujos

60 La figura 1 es un gráfico que representa las curvas de concentración-respuesta para el agonismo del receptor 5-HT₄ de ATI-7505, serotonina, cisaprida y ATI-7500.

La figura 2 es un gráfico que representa el vaciado gástrico en perros alimentados. Los datos mostrados están normalizados con respecto a los tiempos de control de vehículo promediados de valores de retorno de MMC. Los valores representan la media + EEM de 5 perros. *p < 0,05 frente a controles de vehículo.

65 La figura 3 es un gráfico que representa el metabolismo de ATI-7505 y ATI-7500, con y sin el cofactor dependiente

de CYP450, NADPH. Los gráficos muestran las concentraciones en μM media y DE de ATI-7505 y ATI-7500. Se incubó ATI-7505 (2 μM) con proteína microsomal humana (1 mg) en presencia o ausencia de sistema de regeneración de NADPH (cofactor).

5 Descripción detallada de la invención

Se describen en el presente documento métodos y/o procedimientos para preparar compuestos de fórmula (X), así como productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (X), en la que

- 10 R_5 es -O-cicloalquilo C_3-C_8 , -O-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, en los que el grupo heterocicloalquilo se selecciona de piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, aza-biciclo-octilo, en determinadas realizaciones aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo, indolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo e imidazolidinilo, -O-arilo, -N(R_9)-C(O)-arilo o N(R_9)-alquil C_0-C_6 -arilo, en los que cada uno de los grupos cíclicos está no sustituido o sustituido en una o más posiciones sustituibles con alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halógeno, haloalquilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_4 , amino, -NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O) R_{11} o NO_2 ; en los que

R_9 en cada aparición es independientemente H o alquilo C_1-C_4 ; y

- 20 R_{11} es alquilo C_1-C_6 , OH o

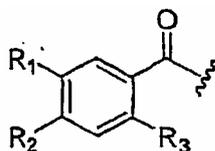
R_{11} es alcoxilo C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente alcoxilo C_1-C_4 , amino, NH(alquilo C_1-C_6), -N(alquil C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6), -C(O)N(R_9)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, en los que

- 25 el grupo heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, aza-biciclo-octilo, en determinadas realizaciones aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo y aza-biciclo-decilo, en los que los grupos heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , - CO_2H , CF_3 u OCF_3 ,

- 30 el grupo heteroarilo se selecciona de piridilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo e indolilo, en los que los grupos heteroarilo están sustituidos opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , - CO_2H , CF_3 u OCF_3 ; o

- 35 R_{11} es -O-heterocicloalquilo en el que el heterocicloalquilo se selecciona de piperidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, aza-biciclo-octilo, en determinadas realizaciones aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo-nonilo, aza-biciclo-decilo y tetrahidrofuranilo, y en los que cada grupo heterocicloalquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , hidroxilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , - CO_2H , CF_3 u OCF_3 , en los que (X) es 6-(3S,4R)-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

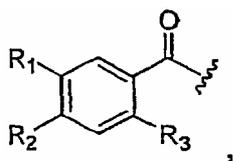
- 40 La invención proporciona métodos y/o procedimientos para preparar compuestos, así como productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos, según la fórmula (X), en la que R_1 , R_2 y R_3 están orientados en el anillo de fenilo tal como sigue:



- 45 La invención proporciona métodos y/o procedimientos para preparar compuestos, así como productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos, según la fórmula (X), en la que el enlace 3 tiene la configuración "S" y el enlace 4 tiene la configuración "R".

- 50 La invención proporciona métodos y/o procedimientos para preparar compuestos, así como productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos, según la fórmula (X), en la que R_1 , R_2 y R_3 están orientados en el anillo de fenilo tal como sigue:

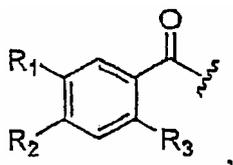
- 55



y el enlace 3 tiene la configuración "S" y el enlace 4 tiene la configuración "R".

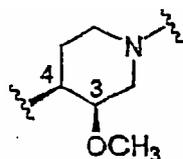
- 5 También se describen métodos y/o procedimientos para preparar compuestos, así como productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos, según la fórmula (X), en la que el enlace 3 tiene la configuración "R" y el enlace 4 tiene la configuración "S", y

10 métodos y/o procedimientos para preparar compuestos, así como productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos, según la fórmula (X), en la que R₁, R₂ y R₃ están orientados en el anillo de fenilo tal como sigue:

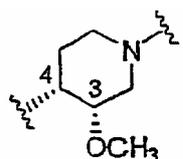


15 y el enlace 3 tiene la configuración "R" y el enlace 4 tiene la configuración "S".

- También se describen métodos y/o procedimientos en los que la orientación de los enlaces 3 y 4 de un compuesto es tal como sigue:



- 20 La orientación de los enlaces 3 y 4 de un compuesto preparado según los métodos o procedimientos descritos puede ser tal como sigue:



- 25 También se describe un compuesto o una sal según la fórmula (X) que se prepara según los métodos y/o procedimientos de la invención para su uso en el tratamiento de emesis, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, reflujo gastroesofágico o íleo posoperatorio.

- 30 La invención objeto proporciona métodos y/o procedimientos para preparar compuestos que son más susceptible a la degradación por esterasas séricas y/o citosólicas que cisaprida, evitando de ese modo los efectos adversos asociados con el metabolismo por citocromo P450.

- 35 Ventajosamente, los compuestos terapéuticos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención objeto son estables en almacenamiento pero tienen una semivida relativamente corta en el entorno fisiológico; por tanto, los compuestos de la invención objeto pueden usarse con una incidencia inferior de efectos secundarios y toxicidad.

- 40 Preferiblemente, se proporcionan compuestos estereoisoméricos terapéuticos que se preparan según los métodos y/o procedimientos de la invención, que son útiles en el tratamiento de enfermedad de reflujo gastroesofágico y que contienen un grupo éster, que es susceptible a la degradación por esterasas, descomponiéndose de ese modo el compuesto y facilitándose su eliminación eficaz del individuo tratado. En un aspecto preferido, los compuestos estereoisoméricos terapéuticos se metabolizan mediante el sistema de detoxificación de fármacos de fase I.

- 45 También se describen los productos de descomposición (preferiblemente productos de descomposición metabólica, es decir, metabolitos, generalmente ácidos de los ésteres originales) que se producen cuando sobre los compuestos terapéuticos preparados mediante los métodos y/o procedimientos de la invención objeto actúa una esterasa. La

presencia de estos productos de descomposición en la orina o el suero puede usarse para monitorizar la velocidad de aclaramiento del compuesto terapéutico de un paciente.

5 La degradación de los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención objeto por esterazas es particularmente ventajosa para el metabolismo del fármaco porque estas enzimas están distribuidas de manera ubicua y su actividad no depende de la edad, el género o el estado patológico en el mismo grado que el metabolismo hepático oxidativo de fármacos.

10 También se describe al menos un análogo funcional y/o estructural estereoisomérico de cisaprida para su uso en el tratamiento de trastornos, tales como enfermedad de reflujo gastroesofágico. Se describen específicamente análogos funcionales y/o estructurales estereoisoméricos de cisaprida y composiciones farmacéuticas de estos compuestos esterificados.

15 También se describen materiales y su uso en el tratamiento de emesis y tales otros estados, incluyendo pero sin limitarse a dispepsia, gastroparesia, estreñimiento y pseudo-obstrucción intestinal, mientras que se reducen sustancialmente los efectos adversos asociados con la administración de cisaprida.

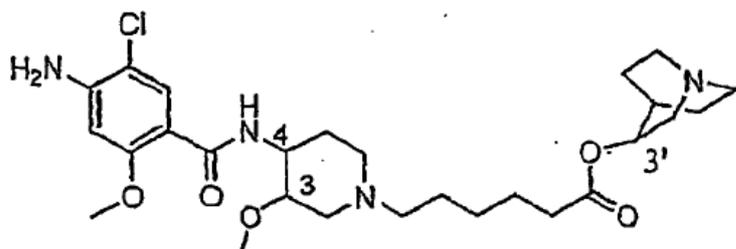
20 En un aspecto preferido de la invención objeto, se proporcionan métodos y/o procedimientos para preparar compuestos estereoisoméricos terapéuticos, compuestos que son útiles en el tratamiento de reflujo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo posoperatorio y pseudo-obstrucción intestinal y que contienen un grupo éster sobre el que actúan esterazas descomponiéndose de ese modo el compuesto y facilitándose su eliminación eficaz del individuo tratado.

25 La invención objeto proporciona además métodos de síntesis de los compuestos ventajosos de la invención objeto. Particularmente, se enseñan métodos de producción y purificación de tales compuestos estereoisoméricos. El experto en la técnica conoce bien métodos de adición de tales restos éster y de producción y purificación de estereoisómeros y pueden llevarse a cabo fácilmente utilizando la orientación proporcionada en el presente documento.

30 COMPUESTOS PREFERIDOS

La presente invención proporciona métodos y/o procedimientos para preparar estereoisómeros aislados del compuesto I, así como productos intermedios útiles en la preparación de los estereoisómeros, que contienen tres centros quirales.

35



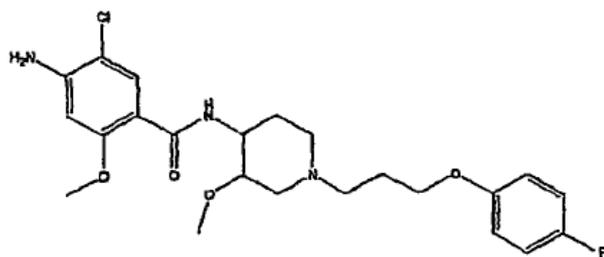
Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido 6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

40

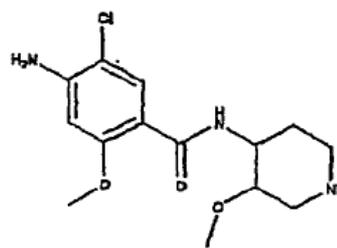
Compuesto I

Dos de los centros quirales existen en cisaprida y norcisaprida y están en la configuración cis en los fármacos activos:

45

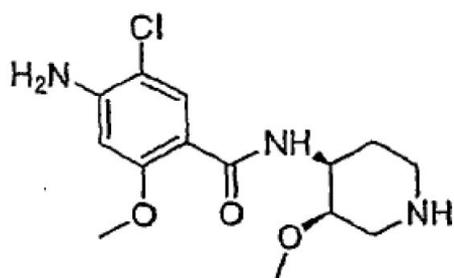


(±)-Cisaprida

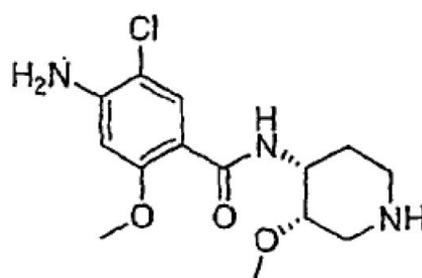


(±)-Norcisaprida

Por tanto, por ejemplo, la norcisaprida farmacéuticamente activa es una mezcla racémica de los dos enantiómeros cis:

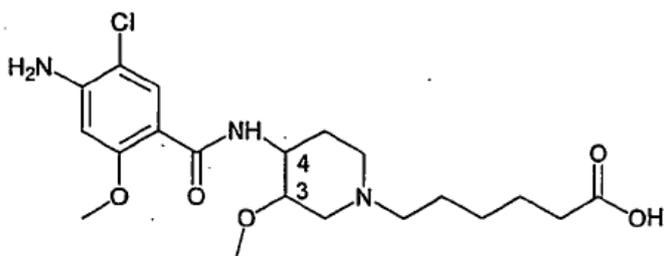


(-)-Norcisaprida



(+)-Norcisaprida

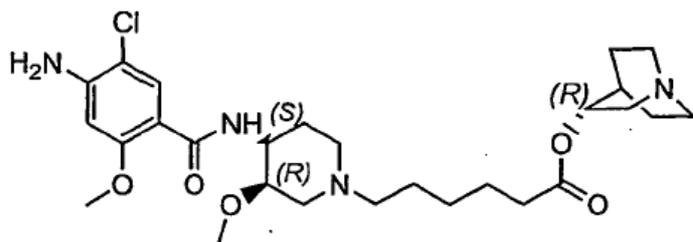
- 5 En un aspecto, la presente invención se refiere particularmente a proporcionar métodos y/o procedimientos para preparar compuestos con una configuración particular en el tercer centro quiral, en el resto quinuclidinol, así como a productos intermedios útiles en la preparación de tales compuestos. Este grupo se elimina en la conversión en el metabolito de ácido al que se hace referencia en el presente documento como \pm compuesto II:



10

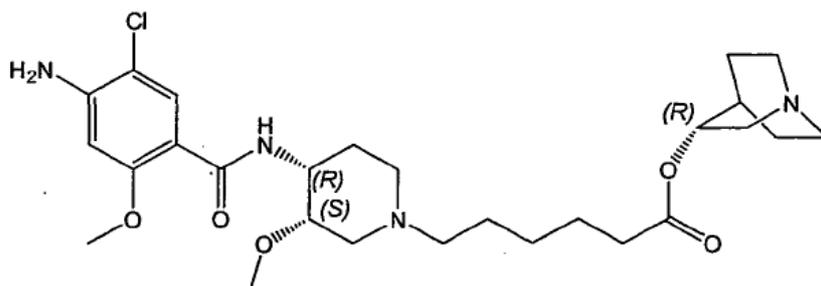
Compuesto II

- 15 Aunque pueden prepararse estereoisómeros del compuesto I conjugando R o S quinuclidinol con (+) o (-)-norcisaprida, dando los compuestos III, IV, V y VI, se describen a continuación métodos preferidos y no utilizan un núcleo de cisaprida.



- 20 Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3R,4S,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

Compuesto III: (-)(R)-compuesto I

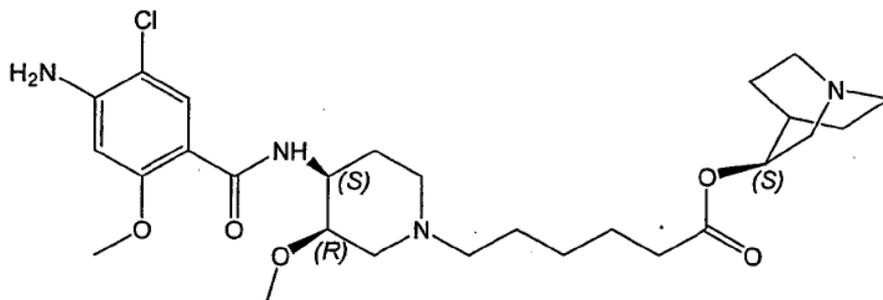


25

Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3S,4R,3'R)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

Compuesto IV: (+)(R)-compuesto I

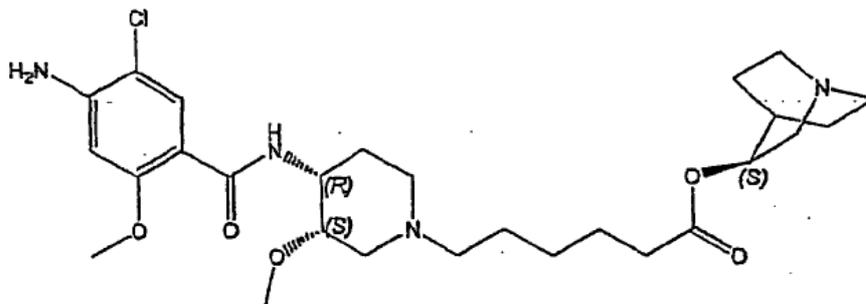
5



Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3R,4S,3'S)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

10

Compuesto V: (-)(S)-compuesto I



15 Éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3S,4R,3'S)-6-[4-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico

Compuesto VI: (+)(S)-compuesto I

20 La invención objeto se refiere métodos y/o procedimientos para preparar compuestos aislados estereoisoméricamente, también se describen los productos intermedios útiles en la preparación de tales compuestos, y composiciones que comprenden tales compuestos. Las formas estereoisoméricas aisladas de los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención están sustancialmente libres una de la otra (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas "R" de los compuestos están sustancialmente libres de las formas "S" de los compuestos y están, por tanto, en exceso estereoisomérico de la forma "S". A la inversa, las formas "S" de los compuestos están sustancialmente libres de las formas "R" de los compuestos y están, por tanto, en exceso estereoisomérico de las formas "R". En un aspecto de la invención, los compuestos estereoisoméricos aislados preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención están en un exceso estereoisomérico de al menos aproximadamente el 80%. En un aspecto preferido, los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención están en un exceso estereoisomérico de al menos aproximadamente el 90%. En un aspecto más preferido, los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención están un exceso estereoisomérico de al menos aproximadamente el 95%. En un aspecto incluso más preferido, los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención están en un exceso estereoisomérico de al menos aproximadamente el 97,5%. En el aspecto más preferido, los compuestos preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención están en un exceso estereoisomérico de al menos aproximadamente el 99%. De manera similar, las formas "(+)" y "(-)" de los compuestos también se proporcionan en exceso estereoisomérico.

40 Tal como se describe en el presente documento, los diversos estereoisómeros preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención tienen propiedades inesperadas particulares que, ventajosamente, pueden usarse para adaptar el tratamiento a un conjunto particular de circunstancias. Por tanto, por ejemplo, los compuestos que contienen el isómero (3'R), es decir, los compuestos III y IV, se metabolizan rápidamente por esterazas en plasma humano, mientras que los compuestos que contienen el isómero (3'S) de quinuclidinol, es decir, los compuestos V y VI, experimentan un metabolismo mucho más lento.

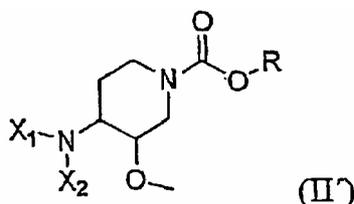
45

Por tanto, pueden usarse los isómeros (3'R) del compuesto I cuando se prefiere una corta duración de la acción, por ejemplo estimulación de la motilidad gástrica en un episodio agudo, tal como administración pulsátil a pacientes con gastroparesia aguda, o en reflujo gastroesofágico agudo. Otra ventaja del metabolismo rápido por esterasas para dar metabolitos sustancialmente menos activos, es decir, el compuesto II, es la muy baja probabilidad de interacciones fármaco-fármaco y toxicidad. Por tanto, estos isómeros (R) de actuación corta pueden usarse ventajosamente en una formulación intravenosa para tratar reflujo gastroesofágico en recién nacidos prematuros, que son notoriamente incapaces de metabolizar fármacos así como adultos debido a que su sistema de CYP450 no está completamente desarrollado. En estos recién nacidos, un fármaco que tiene un metabolismo rápido por un sistema distinto de CYP450, por ejemplo, esterasas, es una gran ventaja. Por otro lado, los isómeros (3'S) del compuesto I preparados según los métodos y/o procedimientos de la invención se usan de la mejor manera en situaciones crónicas de las mismas afecciones, por ejemplo gastroparesia en pacientes diabéticos o pacientes con cáncer en tratamiento con opiáceos, o en reflujo gastroesofágico crónico en pacientes que necesitan cobertura de 24 horas.

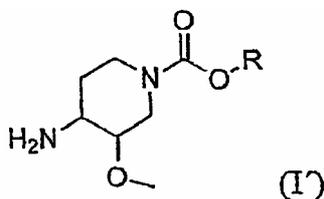
Además de sus diferencias en el destino metabólico, estos isómeros separados tienen también diferentes afinidades de unión por el receptor 5-HT₄, sugiriendo también de ese modo diferentes actividades, y por tanto diferentes usos terapéuticos. Por tanto, en un orden decreciente de afinidad por el receptor 5-HT₄, los isómeros pueden clasificarse tal como sigue (entre paréntesis están los valores de K_i de la constante de unión); compuesto IV (1,4 nM), compuesto VI (3,4 nM), compuesto III (28 nM) y compuesto V (72 nM). Estos experimentos de unión se realizaron usando el método de desplazamiento de radiomarcador descrito en libros de texto convencionales y fácilmente reproducible por expertos en la técnica de biología molecular.

Como conclusión a estas consideraciones: cuando las posiciones 3 y 4 están en cis en relación entre sí, el compuesto I es una mezcla de 4 isómeros, que consisten en 2 pares de enantiómeros. El primer par de enantiómeros es (+)(R)-compuesto I y (-)(S)-compuesto I (compuestos IV y V, respectivamente), el segundo par de enantiómeros es (-)(R)-compuesto I y (+)(S)-compuesto I (compuestos III y VI, respectivamente). Dentro de cada par enantiomérico, cada enantiómero separado tiene propiedades diferentes con respecto a su velocidad de hidrólisis por esterasas y con respecto a su afinidad en el receptor 5-HT₄. Estas propiedades diferentes les proporcionan usos terapéuticos ventajosos por separado que no son intercambiables, es decir, que son específicos para cada isómero, y que no son aplicables a la mezcla racémica. Estas diferencias de afinidad en el receptor y estas diferencias en los velocidades metabólicas no pueden predecirse y tampoco es posible examinar estas propiedades cuando se somete a prueba la mezcla racémica.

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula II'

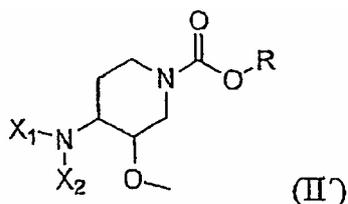


que comprende convertir un compuesto de fórmula (I')



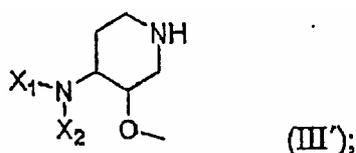
o su sal en un compuesto de fórmula (II') o su sal, respectivamente, en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo), y R es alquilo (C₁-C₈), preferiblemente alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente etilo. En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

También se describen compuestos de fórmula II'

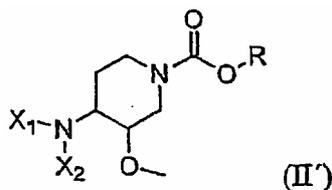


y sales de los mismos, en la que X_1 es un grupo protector de nitrógeno y X_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X_1 como X_2 son bencilo), y R es alquilo (C_1-C_8), preferiblemente alquilo (C_1-C_4), más preferiblemente etilo. En otra realización, X_1 y X_2 no son ambos bencilo.

También se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula III'

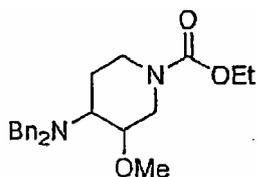


que comprende tratar el compuesto de fórmula (II')



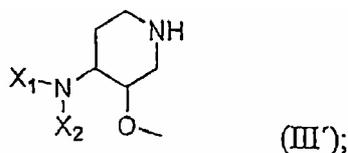
con un hidruro o hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH, hidruro de sodio o potasio, hidruro de aluminio y litio, etc.) para producir el compuesto de fórmula (III'), en la que X_1 es un grupo protector de nitrógeno y X_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X_1 como X_2 son bencilo), y R es alquilo (C_1-C_8), preferiblemente alquilo (C_1-C_4), más preferiblemente etilo. En otra realización, X_1 y X_2 no son ambos bencilo.

Se ha encontrado sorprendentemente con experimentos sobre



que el uso de al menos 12 equivalentes de KOH y un exceso de 8 veces de alcohol isopropílico bajo reflujo en la reacción de hidrólisis da como resultado prácticamente un 100% de conversión sin prácticamente impurezas. El uso de cantidades menores de KOH (por ejemplo, 5 y 10 eq.) dio conversiones sólo en el intervalo de aproximadamente el 83-98% oscilando las impurezas entre el 1,9% y el 7,3%.

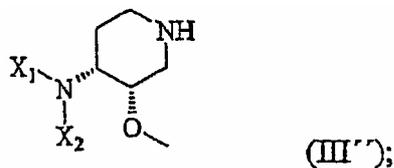
También se describen compuestos de fórmula III'



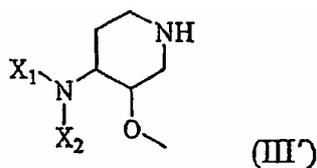
y sales de los mismos, en la que X_1 es un grupo protector de nitrógeno y X_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo)

(preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

También se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula III''



que comprende a) poner en contacto un compuesto de fórmula III'



con un agente de resolución quiral (por ejemplo, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido de Mosher, ácido canforsulfónico, etc.) para producir una sal quiral de III'' y aislar la sal quiral de III'';

b) recristalizar opcionalmente el producto de a); y

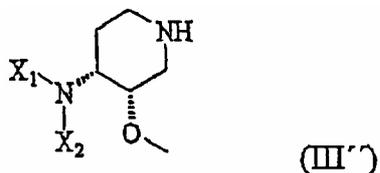
c) poner en contacto el producto de a) o b) con una base para producir el compuesto de fórmula III'';

en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

El agente de resolución quiral es ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico y la sal quiral de III' es un enantiómero (3S,4R) de sal de (+)-2,3-dibenzoil-D-tartrato.

Se ha encontrado sorprendentemente que el uso de la sal quiral de ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico, preferiblemente en una cantidad de un equivalente por dos equivalentes de compuesto de estructura III', conduce a un rendimiento potenciado en comparación con otros agentes de resolución quirales. El uso de un equivalente de ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico con dos equivalentes de III' da como resultado un rendimiento de más de tres veces el obtenido cuando se pone en contacto un equivalente de ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico con dos equivalentes de III'. Por tanto, en una realización preferida de la preparación del compuesto de fórmula III'', se usan un equivalente de un agente de resolución quiral (preferiblemente ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico) y dos equivalentes del compuesto de fórmula III'.

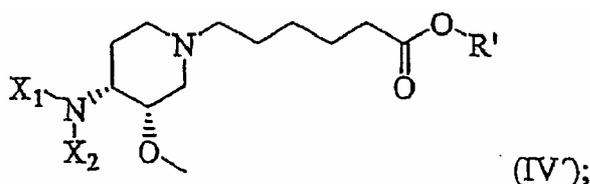
También se describe el compuesto de fórmula III''



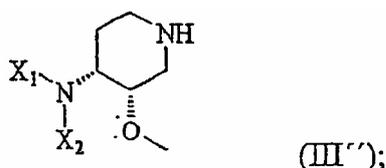
y sales del mismo, en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

También se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula IV'

45

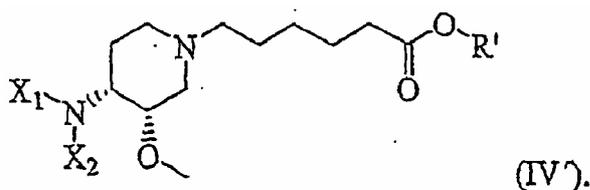


que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula



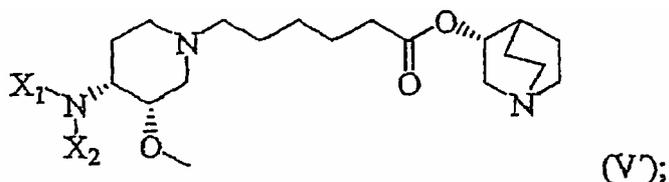
con un 6-halohexanoato de alquilo (C₁-C₈) (en el que el halo es preferiblemente bromo) para producir un compuesto de fórmula (IV), en la que R' es alquilo (C₁-C₈) (preferiblemente etilo), y X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

También se describe un compuesto de fórmula IV'

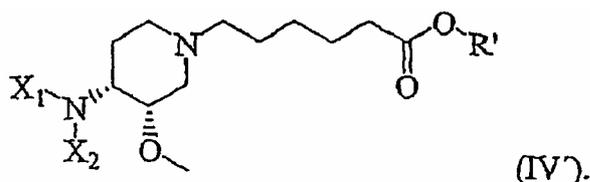


y sales del mismo, en la que R' es alquilo (C₁-C₈) (preferiblemente etilo), y X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

También se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula V'

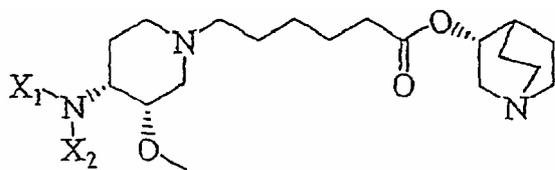


que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula IV'



con (R)-quinuclidin-3-ol y un ácido de Lewis (por ejemplo, un tetraalcóxido de titanio (por ejemplo, Ti(OiPr)₄ (tetraisopropóxido de titanio) y Ti(OEt)₄ (tetraetóxido de titanio)), TsOH (ácido para-toluenosulfónico), K₂CO₃ y DMAP cat. (4-dimetilaminopiridina catalítica)) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno), en la que R' es alquilo (C₁-C₈) (preferiblemente etilo), y X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

También se describe un compuesto de fórmula V'



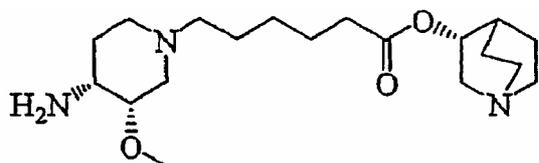
(V');

5

y sales del mismo, en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

10

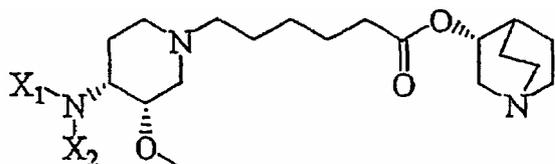
También se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula VI'



(VI')

15

que comprende eliminar los grupos X₁ y X₂ de un compuesto de fórmula V'



(V).

20

en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo). En otra realización, X₁ y X₂ no son ambos bencilo.

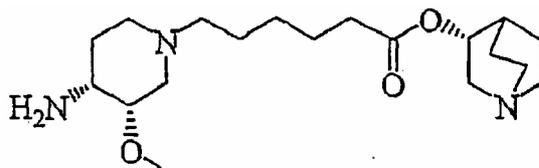
25

Preferiblemente, X₁ y X₂ son bencilo y se eliminan mediante tratamiento de V' con H₂/Pd/C o formiato de amonio/Pd (son ejemplos) para producir 6-[(3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il]hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo. Se ha encontrado sorprendentemente mediante hidrogenación con H₂/Pd/C que este método proporciona ventajas significativas con respecto a métodos de desbencilación usando, por ejemplo, formiato de amonio. Tales métodos son frecuentemente complicados y requieren purificación mediante columna de gel de sílice para eliminar reactivos (por ejemplo, formiato de amonio), lo que es poco práctico para la producción a gran escala. La hidrogenación con H₂/Pd/C es extremadamente limpia y no requiere purificación mediante columna.

30

También se describe un método de preparación de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo (VII') que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula VI'

35



(VI')

40

con ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico. Preferiblemente, dicho contacto es con EDCl (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida), HOBt (1-hidroxbenzotriazol), HOSU (N-hidroxisuccinimida), HONB (N-hidroxi-5-norben-endo-2,3-dicarboxamido), cloroformiato de isobutilo, cloruro de pivaloilo o DCC (díciclohexilcarbodiimida). Lo más preferiblemente, dicho contacto es con un haluro de pivaloilo (preferiblemente cloruro de pivaloilo). Se encontró inesperadamente que el uso de cloruro de pivaloilo daba un perfil de reacción significativamente más limpio y el producto era mucho más fácil de purificar en comparación con otros agentes acilantes. El resultado es un

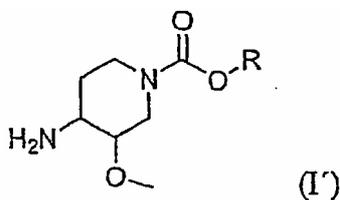
rendimiento superior y pureza significativamente mayor del compuesto en comparación con métodos que emplean otros agentes acilantes.

5 Compuestos de fórmulas I', II', III', III'', IV', V' y VI' son todos compuestos intermedios útiles en la producción de 6-((3S,4R)4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo.

También se describen combinaciones de los métodos anteriores. Tal como se usa en el presente documento, un método descrito como X-Y es un método que comprende la combinación de la preparación de un compuesto de fórmula "X" seguido por un método de preparación de un compuesto de fórmula "Y" y, de manera similar X-Y-Z es el método X-Y seguido por el método de preparación del compuesto de fórmula "Z," etc. Por consiguiente, esta descripción incluye, sin limitación, los métodos I'-II', II'-III', III'-III'', III''-IV', IV'-V', V'-VI', VI'-VII', I'-II'-III', II'-III'-III'', III'-III''-IV', III''-IV'-V', IV'-V'-VI', V'-VI'-VII', I'-II'-III'-III'', II'-III'-III''-IV', III'-III''-IV'-V', III''-IV'-V'-VI' y IV'-V'-VI'-VII'.

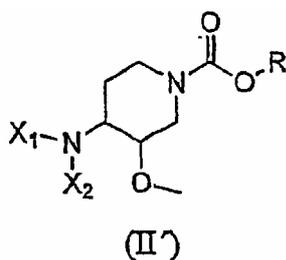
15 Un aspecto de la invención comprende un método para preparar 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo o una sal del mismo, que comprende:

1) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula (I')



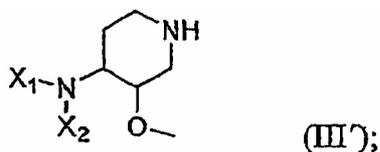
20 en una sal, en la que R es alquilo (C₁-C₈) (preferiblemente alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄) o etilo);

2) convertir el compuesto de fórmula (I') o su sal en un compuesto de fórmula (II')



25 o su sal, respectivamente, en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilulfonilo) (preferiblemente tanto X₁ como X₂ son bencilo);

3) tratar el compuesto de fórmula (II') con un hidruro o hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, NaOH, KOH, hidruro de sodio o potasio, hidruro de aluminio y litio, etc.) para producir un compuesto de fórmula, (III')

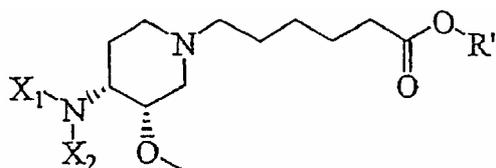


35 4) producir una sal quiral de III' tratando el compuesto de fórmula (III') con un agente de resolución quiral (ácido (+)-2,3-dibencil-D-tartárico para producir una sal quiral (enantiómero (3S,4R) de sal de (+)-2,3-dibenzoil-D-tartrato)) y aislar el isómero cis de III' producido de ese modo;

40 5) recristalizar opcionalmente el producto de 4;

6) basificar el producto de 4 ó 5 para producir la forma de base libre del producto de 4 ó 5;

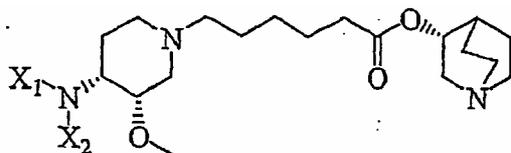
45 7) poner en contacto el producto de 6 con un 6-halohexanoato de alquilo (C₁-C₈) (en el que el halo es preferiblemente bromo) para producir un compuesto de fórmula (IV')



(IV);

en la que R' es alquilo (C₁-C₈) (preferiblemente etilo);

- 5 8) tratar el producto de 7 con (R)-quinuclidin-3-ol y un ácido de Lewis (por ejemplo, un tetraalcóxido de titanio (por ejemplo, Ti(OiPr)₄ (tetraisopropóxido de titanio) y Ti(OEt)₄ (tetraetóxido de titanio)), TsOH (ácido para-toluenosulfónico), K₂CO₃ y DMAP cat. (4-dimetilaminopiridina catalítica)) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno) para producir un compuesto de fórmula (V')



10

(V');

9) desproteger el grupo 4-amino del producto de 8 (por ejemplo, con H₂/Pd/C o formiato de amonio/Pd son ejemplos) para producir 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

- 15 10) acilar el producto de 9 con ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (por ejemplo, con EDCI (1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida); HOBt (1-hidroxbenzotriazol); HOSU (N-hidroxisuccinimida); HONB (N-hidroxi-5-norben-endo-2,3-dicarboxamida); cloroformiato de isobutilo; cloruro de pivaloilo; DCC (diciclohexilcarbodiimida)) para producir 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

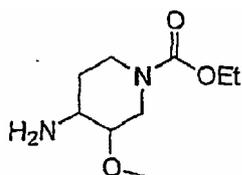
20

11) convertir opcionalmente el producto de 10 en una sal.

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para preparar 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo o una sal del mismo, que comprende:

25

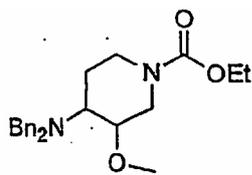
1) convertir un compuesto que es 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo



30

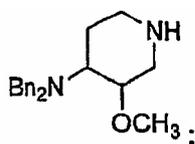
en una sal;

2) convertir la sal de 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo en 4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo



35

3) tratar el 4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo con un hidruro o hidróxido de metal alcalino para producir N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina



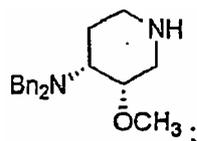
40

4) producir una sal quiral de N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina tratando la N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina con ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico y aislar el isómero cis de la sal de N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina producida de ese modo;

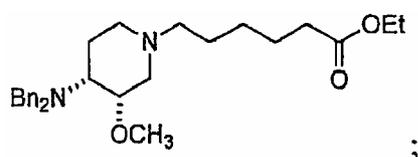
5

5) recristalizar opcionalmente el producto de 4;

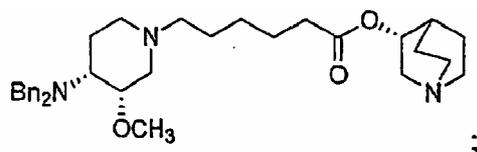
6) basificar el producto de 4 ó 5 para producir la forma de base libre del producto de 4 ó 5



7) alquilar el producto de 6 con 6-bromohexanoato de etilo para producir 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de etilo



8) esterificar el 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de etilo con (R)-quinuclidin-3-ol para producir 6-((3S,4R)-4-(difenilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo



9) desproteger el grupo 4-amino del producto de 8 para producir 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

25 10) acilar el producto de 9 con ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico para producir 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;

11) convertir opcionalmente el producto de 10 en una sal.

30 Preferiblemente, en este aspecto de la invención la sal de la etapa 1 es HCl.

Preferiblemente, en este aspecto de la invención el hidróxido de metal alcalino de la etapa 3 es KOH.

35 En este aspecto de la invención, la sal quiral de la etapa 4 es ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico, que, tras la reacción con III', produce un enantiómero (3S,4R) de sal de (+)-2,3-dibenzoil-D-tartrato.

Preferiblemente, en este aspecto de la invención las condiciones de reacción de la etapa 8 comprenden $Ti(OiPr)_4$ (isopropóxido de titanio (IV)).

40 Preferiblemente, en este aspecto de la invención las condiciones de reacción de la etapa 9 comprenden $H_2/Pd/C$.

Preferiblemente, en este aspecto de la invención las condiciones de reacción de la etapa 10 comprenden cloruro de pivaloilo. La acilación se realiza preferiblemente en presencia de cloruro de pivaloilo.

45 DEFINICIONES

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los ejemplos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso, sec y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo y similares. Si el número de átomos de carbono no se especifica, el resto "alquilo" objeto tiene desde 1 hasta 6 carbonos.

El término "alcoxilo" representa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido al resto molecular original a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen, por ejemplo, metoxilo, etoxilo,

propoxilo e isopropoxilo.

Por "arilo" quiere decirse un grupo carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) que está opcionalmente condensado o unido de otra forma a otros anillos hidrocarbonados aromáticos o anillos hidrocarbonados no aromáticos. "Arilo" incluye múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), en el que cada anillo está opcionalmente mono, di o trisustituido con los grupos identificados a continuación, así como múltiples anillos que no están condensados, tales como, por ejemplo, bifenilo o binaftilo. Grupos arilo preferidos de la presente invención son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Se prefieren más fenilo, bifenilo y naftilo. El más preferido es fenilo. Los grupos arilo en el presente documento están no sustituidos o, tal como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) o dialquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

El término "haloalcoxilo" se refiere a un grupo alcoxilo sustituido con al menos un átomo de halógeno y sustituido además opcionalmente con al menos un átomo de halógeno adicional, en el que cada halógeno es independientemente F, Cl, Br o I. Halógenos preferidos son F o Cl. Los grupos haloalcoxilo preferidos contienen 1-6 carbonos, más preferiblemente 1-4 carbonos y todavía más preferiblemente 1-2 carbonos. "Haloalcoxilo" incluye grupos perhaloalcoxilo, tales como OCF₃ u OCF₂CF₃.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de heteroarilo puede condensarse o unirse de otra forma a uno o más anillos de heteroarilo, anillos hidrocarbonados aromáticos o no aromáticos o anillos de heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopirano, benzotipirano, cromonilo, cromanonilo, N-óxido de piridinilo, tetrahydroquinolinilo, dihydroquinolinilo, dihydroquinolinonilo, dihydroisoquinolinonilo, dihydrocumarinilo, dihydroisocumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolilo, N-óxido de quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido oxazolilo, N-óxido tiazolilo, N-óxido de indolizínilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de benzotiazolilo, N-óxido de bencimidazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de benzotipirano, S,S-dióxido de benzotipirano. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo. Grupos heteroarilo más preferidos incluyen piridilo, pirrolilo e indolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento están no sustituidos o, tal como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) o dialquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆).

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillos que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona preferiblemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heteroátomo está en un anillo no aromático. El anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente condensado a o unido de otra forma a otros anillos de heterocicloalquilo y/o anillos hidrocarbonados no aromáticos y/o anillos de fenilo. Los grupos heterocicloalquilo preferidos tienen desde 3 hasta 7 miembros. Grupos heterocicloalquilo más preferidos tienen 5 ó 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropirano, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo y S-óxido de homotiomorfolinilo. Los grupos heterocicloalquilo preferidos incluyen aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, S,S-dioxotiomorfolinilo, morfolinilo e imidazolidinilo. Se prefieren más aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[3.2.1]octilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo y morfolinilo. Los grupos heterociclo en el presente documento están no sustituidos o, tal como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, monoalquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, aminoalquilo (C₁-C₆), monoalquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆)

(C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆) u =O.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” o “una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos y bases inorgánicos y ácidos y bases orgánicos. Puesto que el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas para el compuesto de la presente invención incluyen acético, bencenosulfónico (besilato), benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Sales de adición de ácido preferidas son las sales de cloruro y sulfato. En el aspecto más preferido, se administran análogos funcionales y/o estructurales de cisaprida como la base libre o como la sal de mono o diclorhidrato.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratamiento” y “tratar” abarcan la administración profiláctica del compuesto o una composición farmacéutica que comprende el compuesto (“profilaxis”) así como terapia de corrección para reducir o eliminar una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento. La administración profiláctica está prevista para la prevención de trastornos y puede usarse para tratar a un sujeto que corre el riesgo de tener o padecer uno o más trastornos mencionados en el presente documento. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, el término “tratamiento”, o un derivado del mismo, contempla la inhibición parcial o completa del estado patológico establecido, cuando se administra profilácticamente un principio activo de la invención o tras la aparición del estado patológico para el que se administra tal principio activo. “Profilaxis” se refiere a la administración del/de los principio(s) activo(s) a un mamífero para proteger al mamífero de cualquiera de los trastornos expuestos en el presente documento, así como otros.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico derivado tal como: 1) una cantidad suficiente para aliviar la enfermedad de reflujo, 2) una cantidad suficiente para aliviar las náuseas y los vómitos o 3) una cantidad suficiente para aliviar un estado provocado por disfunción de la motilidad gastrointestinal. Las cantidades terapéuticamente eficaces de análogos funcionales y/o estructurales de cisaprida se abarcan por las cantidades de dosificación y programa de frecuencia de dosis descritos anteriormente.

Un “mamífero” puede ser, por ejemplo, un ratón, una rata, un cerdo, un caballo, un conejo, una cabra, una vaca, un gato, un perro o un ser humano. En un aspecto preferido, el mamífero es un ser humano.

El término “individuo(s)” se define como un único mamífero al que se administra un compuesto de la presente invención. El mamífero puede ser, por ejemplo, un ratón, una rata, un cerdo, un caballo, un conejo, una cabra, una vaca, un gato, un perro o un ser humano. En un aspecto preferido, el individuo es un ser humano.

El término “cisaprida esterificada” significa compuestos terapéuticos de la invención objeto que son análogos funcionales y/o estructurales de cisaprida, que contienen un grupo hidrolizable, generalmente un éster, que no resta valor a la capacidad de estos compuestos para proporcionar un beneficio terapéutico, sino que hace que estos compuestos sean más susceptible a la degradación por hidrolasas, particularmente esterasas séricas y/o citosólicas, y que reduce la interacción del sistema de detoxificación de fármacos de citocromo P-450 con los compuestos de cisaprida. El metabolismo mediado por esterasas de compuestos de cisaprida esterificada reduce el papel del sistema de detoxificación de fármacos de citocromo P-450 en el metabolismo de cisaprida y reduce o elimina los efectos adversos provocados por la cisaprida.

El término “análogo estructural” tal como se usa en el presente documento significa que un compuesto descrito comparte características estructurales con un compuesto original. Por ejemplo, un análogo estructural de cisaprida puede compartir una o más características estructurales con el compuesto de cisaprida original, tal como un anillo de arilo sustituido conectado a un anillo de piperidina a través de un ligador de amida, pero difiere estructuralmente de otras formas, tal como la inclusión o deleción de uno o más otros restos químicos.

El término “análogo funcional” tal como se usa en el presente documento significa que un compuesto descrito comparte una característica funcional con un compuesto original. Por ejemplo, un análogo funcional de cisaprida puede compartir pocas, si acaso alguna, características estructurales con la cisaprida, pero efectúa una función similar, por ejemplo, agonismo de 5-HT₄.

El término “efectos adversos” incluye, pero no se limita a, trastornos gastrointestinales tales como diarrea, calambres abdominales y ruidos abdominales; cansancio; cefalea; aumento de la tensión sistólica; muerte; taquicardia ventricular; fibrilación ventricular; torsades de pointes; prolongación de QT; aumento de la frecuencia cardiaca; trastornos neurológicos y del SNC; e interacción de cisaprida con otros fármacos administrados simultáneamente tales como pero sin limitarse a digoxina, diazepam, etanol, acenocumarol, cimetidina, ranitidina, paracetamol y propranolol.

El término “enfermedad de reflujo gastroesofágico” tal como se usa en el presente documento significa la incidencia de, y los síntomas de, los estados que provocan el flujo hacia atrás del contenido del estómago hacia el esófago.

Los términos “provocar un efecto antiemético” y “terapia antiemética” tal como se usan en el presente documento significan proporcionar alivio de o prevenir los síntomas de náuseas y vómitos inducidos espontáneamente o asociados con terapia de irradiación o quimioterapia del cáncer emetogénica.

5 El término “tratar un estado provocado por disfunción de la motilidad gastrointestinal” tal como se usa en el presente documento significa tratar los síntomas y estados asociados con este trastorno que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo posoperatorio y pseudo-obstrucción intestinal.

10 El término “procinético” tal como se usa en el presente documento significa la potenciación del peristaltismo en, y por tanto el movimiento a través del tracto gastrointestinal.

15 El término “dispepsia” tal como se usa en el presente documento significa un estado caracterizado por una alteración del poder o función de digestión que surge como un síntoma de una disfunción gastrointestinal primaria o como una complicación debida a otros trastornos tales como apendicitis, alteraciones de la vesícula biliar o malnutrición.

20 El término “gastroparesia” tal como se usa en el presente documento significa una parálisis del estómago ocasionada por una anomalía motora en el estómago o como una complicación de enfermedades tales como diabetes, esclerosis sistémica progresiva, anorexia nerviosa o distrofia miotónica.

25 El término “estreñimiento” tal como se usa en el presente documento significa un estado caracterizado por evacuación de heces poco frecuente o difícil resultante de estados tales como falta de tono muscular intestinal o espasticidad intestinal.

El término “íleo posoperatorio” tal como se usa en el presente documento significa una obstrucción en el intestino debida a una alteración en el tono muscular tras cirugía.

30 El término “pseudo-obstrucción intestinal” tal como se usa en el presente documento significa un estado caracterizado por estreñimiento, dolor espasmódico y vómitos, pero sin pruebas de obstrucción física.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

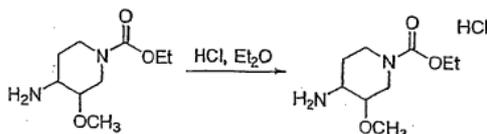
35 Aunque la síntesis química de diversos análogos de cisaprida puede realizarse mediante los métodos descritos en la solicitud de patente europea n.º 0.076.530 A2 publicada el 13 de abril de 1983, el documento WO 01/093849, las patentes estadounidenses n.ºs 4.962.115 y 5.057.525 y en Van Daele *et al.*, Drug Development Res. 8: 225-232 (1986), los compuestos de la invención se preparan preferiblemente según la divulgación de los métodos 1 y 2.

40 La invención se ilustra además mediante algunos ejemplos, que siguen los métodos. Los métodos y ejemplos no han de interpretarse como que limitan la invención en su alcance a los procedimientos específicos descritos en los mismos. Los expertos en la técnica reconocerán que pueden variarse los materiales de partida y emplearse etapas adicionales para producir compuestos englobados por la invención, tal como se demuestra mediante los siguientes ejemplos. Los expertos en la técnica también reconocerán que puede ser necesario utilizar diferentes disolventes o reactivos para lograr algunas de las transformaciones anteriores. En algunos casos, puede ser necesaria la protección de funcionalidades reactivas para lograr las transformaciones anteriores. En general, tal necesidad de proteger grupos, así como las condiciones necesarias para unir y eliminar tales grupos, resultarán evidentes para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Cuando se emplea un grupo protector, puede requerirse una etapa de desprotección. Los grupos protectores adecuados y la metodología para la protección y desprotección tal como los descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis* de T. Greene se conocen y aprecian bien en la técnica.

50 A menos que se especifique lo contrario, todos los reactivos y disolventes son de calidad comercial convencional y se usan sin purificación adicional. La atmósfera apropiada para realizar la reacción bajo, por ejemplo, aire, nitrógeno, hidrógeno, argón y similares, resultará evidente para los expertos en la técnica.

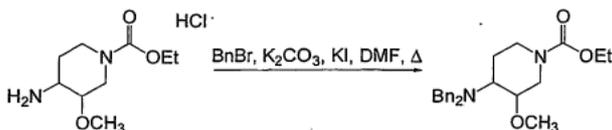
55 Método 1

Síntesis de sal de diclorhidrato de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo - sal de diclorhidrato de ATI-7505:

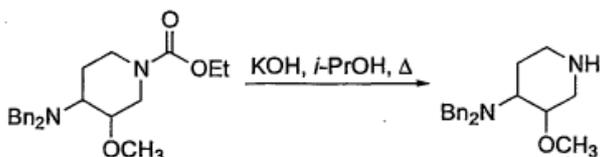


60

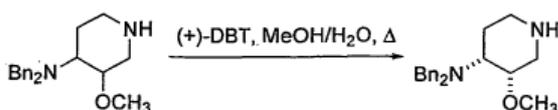
- Con agitación vigorosa, se añadió lentamente cloruro de hidrógeno en dietil éter (aproximadamente 1,4 partes en moles) a una disolución de carbamato de piperidina (aproximadamente 1,0 partes en moles). Se permitió agitar la mezcla durante aproximadamente 8 horas antes de filtrar y lavar con dietil éter. Se lavó adicionalmente el sólido de color blanco con diclorometano y dietil éter (razón en volumen de aproximadamente 1,1) para eliminar impurezas y se secó posteriormente a vacío obteniéndose la sal de clorhidrato de carbamato de piperidina racémica como un sólido de color blanco.



- Se añadió bromuro de bencilo (aproximadamente 2,2 partes en moles) a una mezcla del clorhidrato de piperidina (aproximadamente 1,0 partes en moles), carbonato de potasio (K_2CO_3 , aproximadamente 2,4 partes en moles), y yoduro de potasio (KI, aproximadamente 0,1 partes en moles) en dimetilformamida a temperatura ambiente (ta). Se calentó la mezcla de reacción hasta aproximadamente $75^\circ C$. Tras aproximadamente 18 horas, se enfrió la reacción hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (EA). Se lavó la fase orgánica con salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) anhid. (anhidro). La posterior filtración a vacío y concentración proporcionó el producto de aceite bruto. Se precipitó el producto añadiendo una mezcla de isopropanol y agua (razón molar de aproximadamente 1:1) y con agitación. Tras filtración a vacío se proporcionó una dibencilamino-piperidina como un sólido de color blanco.



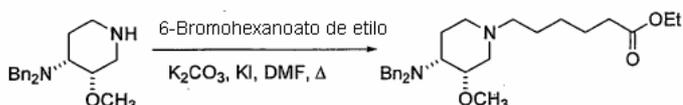
- Se añadió hidróxido de potasio (aproximadamente 10 partes en moles) en porciones a una disolución con agitación de dibencilaminocarbamato (aproximadamente 1,0 partes en moles) en isopropanol a temperatura ambiente y se agitó la mezcla y se calentó a reflujo. Tras aproximadamente 5 horas se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Tras lavar con salmuera, se secó el producto sobre Na_2SO_4 anhidro. La posterior filtración a vacío proporcionó una piperidina como un semisólido.



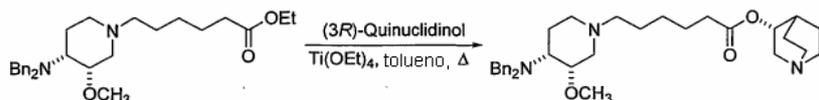
- Resolución quiral de piperidina 3,4-disustituida:*

- Se disolvió ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico [(+)-DBT; aproximadamente 1,0 partes en moles] en metanol y se añadió lentamente a una disolución calentada (aproximadamente $70^\circ C$) de piperidina disustituida (aproximadamente 1,0 partes en moles) en metanol y agua (razón en volumen de aproximadamente 1:1). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora antes de retirar el calor y permitir agitar a temperatura ambiente durante varias horas, por ejemplo, aproximadamente 16 horas en un caso. Se recogió la sal del producto mediante filtración a vacío y se aclaró con metanol y agua (razón en volumen de aproximadamente 1:1). Se recogió la torta húmeda y se recrystalizó dos veces más usando el mismo procedimiento que anteriormente.

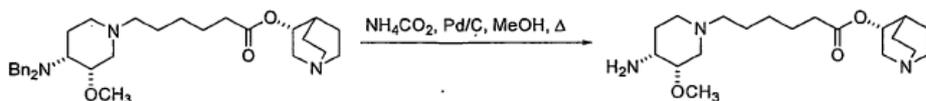
- Se suspendió la torta húmeda en agua y se añadió a la misma hidróxido de sodio 1 N (hasta un pH de aproximadamente 12). Se agitó la suspensión resultante durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente antes de extraer con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se filtró y se concentró proporcionando el producto de piperidina 3,4-disustituida enantioméricamente enriquecido como un sólido de color blanco.



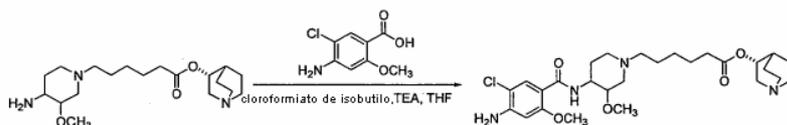
A una mezcla de la piperidina (aproximadamente 1,0 partes en moles), K_2CO_3 (aproximadamente 1,2 partes en moles) y KI (aproximadamente 0,1 partes en moles) en disolvente DMF se le añadió lentamente 6-bromohexanoato de etilo (aproximadamente 1,1 partes en moles). Se agitó con calor la reacción a aproximadamente $70^\circ C$ durante aproximadamente 10 horas antes de enfriar hasta temperatura ambiente y diluir con agua y extraer con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y entonces se lavó con salmuera y finalmente se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La posterior filtración y concentración proporcionó el aceite bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (por ejemplo, razón 1:1 de hexanos:acetato de etilo en volumen) proporcionando el producto como un aceite de color pardo claro.



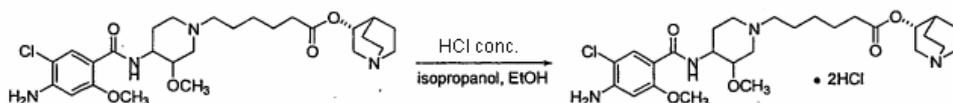
A una mezcla del éster de piperidina anterior (aproximadamente 1,0 partes en moles) y (3R)-quinuclidinol (aproximadamente 4,0 partes en moles) se le añadió tetraetóxido de titanio (IV) (aproximadamente 1,0 parte en moles) a temperatura ambiente. Se calentó la reacción hasta aproximadamente $85^\circ C$ y se realizó bajo presión parcial para eliminar cualquier cantidad de etanol que se desprenda. Tras aproximadamente 18 horas, se enfrió la reacción hasta antes de diluir con acetato de etilo y extinguir con agua. Se lavaron entonces las fases orgánicas con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras concentrar, se purificó el aceite bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (por ejemplo, aproximadamente $CH_2Cl_2:MeOH:NH_4OH$ 100:10:1) proporcionando el producto como un aceite transparente.



A un matraz de reacción que contenía paladio sobre carbono, se le añadió una disolución del éster de dibencilpiperidina anterior (aproximadamente 1,0 partes en moles) en metanol, y a esta mezcla se le añadió formiato de amonio (aproximadamente 4 partes en moles). Se calentó la reacción hasta reflujo y tras aproximadamente 10 horas, se enfrió el matraz de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó por filtración el paladio sobre carbono, por ejemplo, a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado para dar un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (por ejemplo, $SiO_2:CH_2Cl_2:CH_3OH:NH_4OH$ aproximadamente 150:10:1) proporcionando el producto de éster de aminopiperidina como un aceite de color amarillo.



A una disolución con agitación de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (aproximadamente 1,2 partes en moles) y trietilamina (aproximadamente 2,2 partes en moles) en tetrahidrofurano (THF) se le añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (aproximadamente 1,2 partes en moles) a temperatura ambiente. Tras aproximadamente 30 minutos, se añadió una disolución de la éster de piperidina (aproximadamente 1,0 partes en moles) en THF al anhídrido mixto formado previamente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 14 horas antes de diluir con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo el producto usando, por ejemplo, acetato de etilo y se lavó adicionalmente la fase orgánica separada con salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración proporcionaron la base libre de ATI-7505.



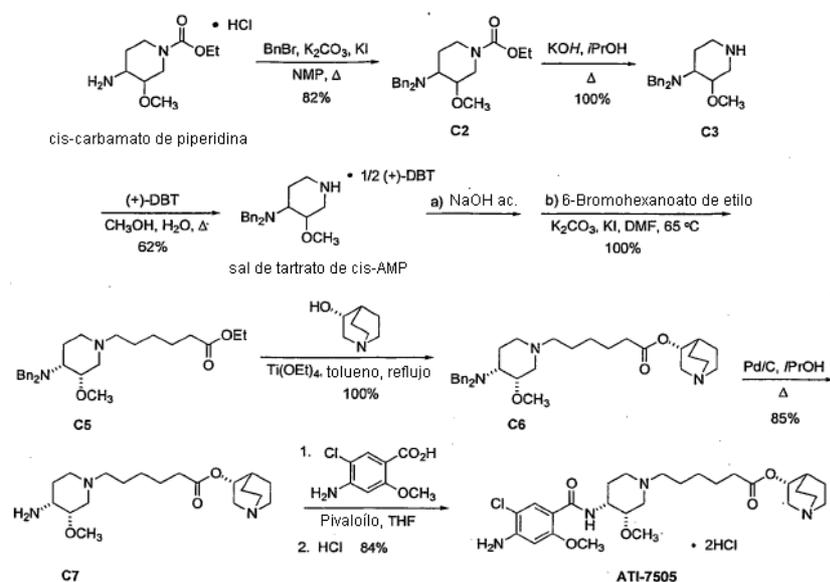
Se disolvió la base libre de ATI-7505 en etanol e isopropanol (razón en volumen de aproximadamente 1:1) y se enfrió en un baño de hielo. A la disolución enfriada en hielo se le añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado y entonces se calentó hasta temperatura ambiente. Tras aproximadamente 7 horas de agitación a temperatura ambiente, se filtró el sólido y se lavó con etanol e isopropanol (razón en volumen de aproximadamente 1:1) proporcionando una torta húmeda. Se resuspendió la torta húmeda en etanol y entonces se calentó a reflujo. Se

calentó la disolución con agitación hasta temperatura ambiente y se permitió recristalizar. Se filtró el producto a vacío, se aclaró con etanol y entonces se secó a vacío proporcionando sal de diclorhidrato de ATI-7505 como un sólido de color blanco.

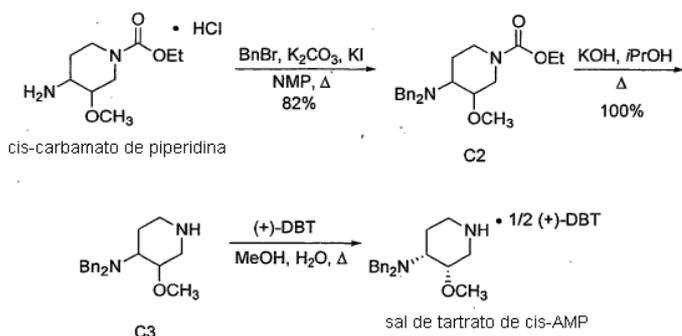
5 Método 2

Síntesis alternativa de sal de diclorhidrato de 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo - sal de diclorhidrato de ATI-7505

- 10 Aunque se citan a continuación condiciones de reacción específicas para una síntesis a modo de ejemplo en el método 6, estos datos específicos no han de interpretarse como que limitan el alcance del método. Un experto en la técnica reconocerán que pueden realizarse alteraciones en las condiciones de reacción, incluyendo pero sin limitarse a los tiempos de reacción, las temperaturas y los disolventes usados, en el método. Los rendimientos de reacción, cuando se indican, también son a modo de ejemplo, y por tanto pueden variar para cada ejecución y
- 15 conjunto de condiciones de reacción.



- 20 La síntesis de ATI-7505 a partir de tartrato de cis-APM se basó en un procedimiento de ejecución en laboratorio de 9,7 g.



25 a. Síntesis C2

Materias primas

cis-Carbamato de piperidina, 24 kg

- 30 Bromuro de bencilo, 37,8 kg

KI, 1,67 kg

K₂CO₃, 48,7 kg

N-metilpirrolidona (NMP), 200 kg

5 EA (acetato de etilo), 360 kg

Agua, 600 kg

10 Alcohol isopropílico (IPA)/agua (1:1 p/p), 250 kg

Procedimiento

15 Cargar cis-carbamato de piperidina (24 kg, 1 eq.) y K₂CO₃ (48,7 kg, 6 eq.) en un reactor, seguido por la adición de NMP (200 kg) al reactor. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Añadir KI (1,67 kg, 0,1 eq.) al reactor, seguido por la adición de bromuro de bencilo (37,8 kg, 2,2 eq) y aumentar la temperatura hasta 75°C en el plazo de 60 minutos. Tomar muestras de la mezcla de reacción tras aproximadamente 4 horas; el tiempo de reacción esperado es de aproximadamente 7-9 horas.

20 Tras considerarse completa la reacción, añadir agua (350 kg) al reactor y extraer con EA (120 kg; 3 veces). Recoger la fase de EA y lavar la fase de EA con agua (200 kg; 3 veces). Concentrar la fase de EA para dar un sólido a 70°C. Añadir IPA/agua (1:1, 200 kg) al reactor y calentar el reactor hasta aproximadamente 75-80°C. Añadir porciones de 25 kg de IPA/ agua (1:1) a 75-80°C hasta que se obtenga una disolución transparente. Enfriar lentamente la mezcla de reacción hasta 5°C. Recoger el sólido mediante filtración y secar la torta húmeda a aproximadamente 60°C obteniéndose C2 (31,7 kg; rendimiento del 82%). La pureza de HPLC para el lote a modo de ejemplo era del 99,3 %

25

b. Síntesis de C3

Materia prima

30 KOH, 56,3 kg

IPA, 200 kg

35 DCM (diclorometano), 550 kg

Agua, 1300 kg

C2, 32 kg

40 *Procedimiento*

Añadir C2 (32 kg, 1 eq.), KOH (56,3 kg, 12 eq.) e IPA (200 kg) al reactor. Calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura de reflujo (aproximadamente 82°C). Tomar muestras de la reacción tras aproximadamente 4 horas; el tiempo de reacción esperado es de aproximadamente 4-5 horas. Tras completarse la reacción, eliminar el IPA mediante destilación a 50°C. Añadir DCM (230 kg) y agua (700 kg) al reactor y recoger ambas fases. Someter a retroextracción la fase acuosa con DCM (160 K; 2 veces) y combinar las fases de DCM. Lavar la fase de DCM con agua (200 kg; 3 veces) y concentrar la fase de DCM a 70°C obteniéndose C3 como un aceite y avanzar a la siguiente etapa sin aislamiento (suponer un rendimiento del 100%).

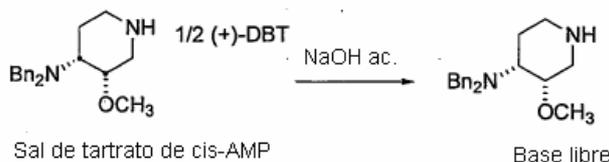
50 c. Síntesis de sal de tartrato de cis-AMP

Materias primas

55 Añadir metanol (260 kg) y agua (130 kg) al reactor que contiene C3 de la etapa anterior. Añadir (+)-DBT (15,2 kg), que se ha disuelto en 130 kg de metanol al reactor a 70°C, preferiblemente en el plazo de 60 minutos. Añadir una porción de metanol (70 kg) para garantizar que se obtiene una disolución transparente antes de enfriar la mezcla de reacción hasta 50°C. El producto aparecerá a aproximadamente 50°C; enfriar lentamente hasta aproximadamente 10°C antes de filtrar. Recoger el sólido mediante filtración y, preferiblemente, comprobar el valor del exceso enantiomérico (e.e.) y el contenido de sólidos.

60

65 Colocar el sólo en un reactor. Añadir MeOH/agua (5:1, 600 kg) al reactor y calentar la mezcla hasta 70°C. Puede añadirse más MeOH/agua (5:1) obteniéndose una disolución transparente antes de enfriar la mezcla de reacción hasta 50°C. Enfriar lentamente la mezcla hasta 10°C antes de recoger el sólido mediante filtración. Secar la torta húmeda a aproximadamente 60°C. En esta ejecución a modo de ejemplo, se obtuvo cis-AMP ½ (+)-DBT (12,6 kg, rendimiento en peso del 31% y rendimiento teórico del 62%) con una pureza de HPLC del 99,8% y un e.e. del 97,9%.

d. Síntesis de la base libre de cis-AMP

5

Materia prima

cis-AMP 1/2 DBT, 10 g, 0,0279 moles

10 Isopropil éter (IPE), 50 ml

Agua, 50 ml

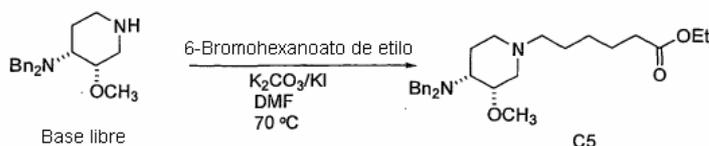
NaOH al 45%, 7,2 g, 0,18 moles

15

Procedimiento

Se suspendió la sal de (+)-dibenzoiltartrato de piperidina (10,00 g; 0,0279 moles) en 30 ml de agua y 50 ml de IPE con agitación vigorosa. Se añadió gota a gota hidróxido de sodio al 45% (7,2 g; 0,18 moles) hasta que se disolvió el sólido. Se lavaron las fases de IPE con agua (10 ml; 2 veces), y la concentración proporcionó un compuesto sólido de color blanco de la base libre bruta (7,20 g).

20

e. Síntesis de C5

25

Materia prima

Base libre, 7,2 g, 0,0232 moles

30

6-Bromo-hexanoato de etilo, 4,76 g, 0,0214 moles

Carbonato de potasio, 5,77 g, 0,0418 moles

35 Yoduro de potasio, 1,39 g, 8,37 mmoles

DMF (dimetilformamida), 30 ml

Isopropil éter (IPE), 50 ml

40

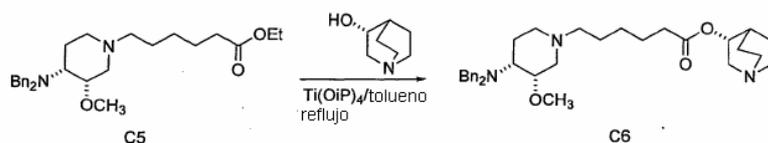
agua, 50 ml.

Procedimiento

45 Se cargaron base libre (7,2 g), 6-bromo-hexanoato de etilo (4,75 g; 0,0214 moles), carbonato de potasio (5,77 g; 0,0418 moles), yoduro de potasio (1,39 g; 8,37 mmoles) y DMF (30 ml) en un reactor. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70°C durante 1 hora y se monitorizó mediante HPLC para determinar si se completó la reacción. Tras 1 hora, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con 30 ml de agua y 50 ml de IPE. Se lavaron las fases de IPE con agua (10 ml; 2 veces). La concentración proporcionó un aceite de color amarillo de compuesto C5 bruto (9,10 g).

50

f. Síntesis de C6

*Materia prima*

5 C5, 9,10 g, 0,0201 moles

(R)-3-quinuclidinol, 5,20 g, 0,0409 moles

Ti(OiP)₄ (isopropóxido de titanio (IV)), 1,16 g, 4,08 mmoles

10 Tolueno, 120 ml

Isopropil éter, 60 ml

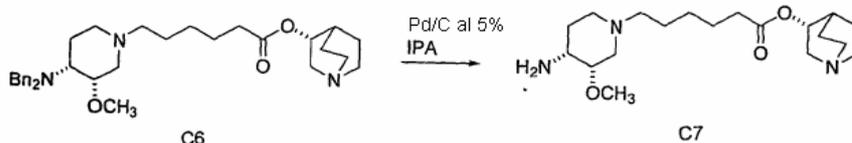
15 Agua, 80 ml

Procedimiento

20 Se cargaron C5 (9,10 g; 0,0201 moles), (R)-3-quinuclidinol (5,20 g; 0,0409 moles), Ti(OiP)₄ (1,16 g; 4,08 mmoles) y tolueno (120 ml) en un reactor y con agitación. Se equipó la reacción con una columna de relleno (24/40; 15 cm de longitud) y una trayectoria corta (24/40), que se calentó para eliminar por destilación EtOH, IPA y tolueno (temperatura de baño de aceite de 160°C). Se monitorizó la mezcla de reacción mediante HPLC para determinar si se completó la reacción. En esta síntesis a modo de ejemplo, la HPLC mostró que se había consumido por completo el material de partida. Se redujo la presión para facilitar la eliminación del tolueno. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con 40 ml de agua y 60 ml de IPE, seguido por lavado de las fases de IPE con agua (20 ml; 2 veces) y concentración, proporcionando un producto bruto del compuesto de aceite de color amarillo C6 (11,70 g).

g. Síntesis de C7

30

*Materia prima*

35 C₆, 11,70 g, 0,0220 moles

Pd/C al 5%, 1,0 g

40 IPA, 30 ml

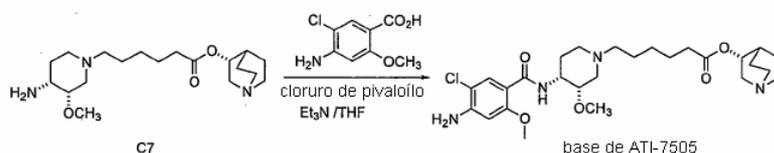
40

Procedimiento

45 Se cargaron C₇ (11,70 g), Pd/C al 5% (1,0 g) e IPA (30 ml) en un reactor de hidrogenación (inerte a N₂; H₂ a 5 atmósferas). Se agitó la mezcla y se calentó en un baño de agua a 70°C durante 7 horas. Se monitorizó la mezcla de reacción mediante HPLC y CCF para determinar si se completó la reacción, que mostró que se había consumido por completo el material de partida. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite con aclarado con IPA. Se concentró el filtrado proporcionando unos 6,66 g de aceite bruto de C₇.

h. Síntesis de base de ATI-7505

50

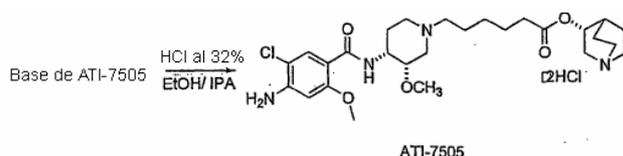


Materia prima

- 5 Ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoico, 5,0 g, 0,0249 moles
- THF, 30 g
- Trietilamina, 4,7 g, 0,0465 moles
- 10 Cloruro de pivaloilo, 2,7 g, 0,0225 moles
- C7, 6,66 g, 0,0189 moles
- 15 Dietil cetona (DEK), 100 ml
- HCl al 32%
- Agua
- 20 NaOH al 45%

Procedimiento

- 25 Se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (2,7 g; 0,0225 mol) a una disolución del ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (5,0 g; 0,0249 mol) y trietilamina (4,7 g; 0,0465 mmol) en THF (20 g) a temperatura ambiente. La reacción se volvió turbia tras la adición y tras 60 minutos a este anhídrido mixto formado previamente se le añadió una disolución de C7 (6,66 g; 0,0189 mol) en THF (10 g) y se permitió agitar a temperatura ambiente. La HPLC y CCF mostraron que se había consumido por completo el material de partida.
- 30 Se extinguió la reacción con agua (40 ml) y DEK (40 ml), y se añadió HCl al 32% hasta pH=4,0. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml; 2 veces) y se recogió la fase acuosa. Se añadió DEK (60 ml) a la fase acuosa y se añadió NaOH al 45% hasta pH=12. Extraer, separar y drenar la fase acuosa. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 ml; 2 veces) y se concentraron proporcionando 12,01 g de base de ATI-7505 como aceite de color amarillo.

35 *i. Síntesis de ATI-7505*40 *Materia prima*

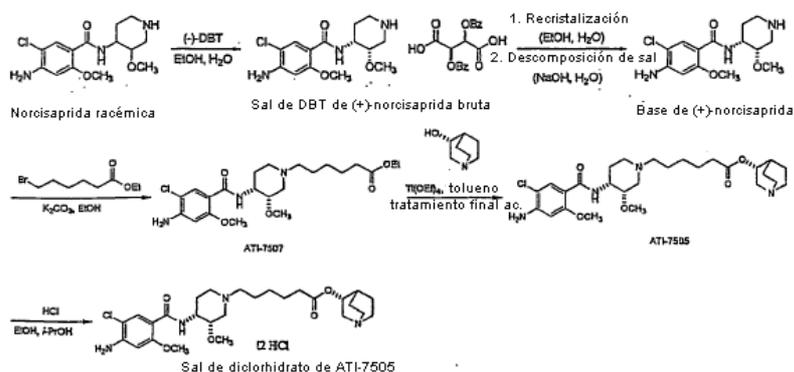
- Base de ATI-7505, 12,01 g
- Etanol (EtOH), 50 ml
- 45 IPA, 70 ml
- HCl al 32%

50 *Procedimiento*

- 55 Se disolvieron los 12,01 g de producto bruto de base de ATI-7505 en 50 ml de EtOH. Se añadió lentamente HCl al 32% concentrado con agitación hasta pH=4,1. Tras agitar aproximadamente 16 horas, se añadieron 50 ml de IPA y se agitó la reacción durante 2 horas. Se filtró el sólido y se aclaró con 20 ml de IPA. Se secó el sólido hasta peso constante proporcionando 9,71 g de ATI-7505 como un sólido de color blanco. La pureza de HPLC era del 98,65%.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

- 60 Preparación de sal de clorhidrato de éster 1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3'R-ílico del ácido 6-[4R-(4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoilamino)-3S-metoxi-piperidin-1-il]-hexanoico



Etapa 1: Resolución de norcisaprida racémica

- 5 Se disolvió ácido (-)-2,3-dibenzoil-L-tartárico ((-)-DBT, aproximadamente 1 parte en peso) en etanol y se filtró para eliminar partículas residuales. Por separado, se disolvió norcisaprida racémica (aproximadamente 0,8 partes en peso) en una mezcla de etanol y agua y entonces se filtró. Se calentó el filtrado hasta aproximadamente 75°C antes de añadir la disolución de (-)-DBT. Tras agitar a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos, se enfrió lentamente la mezcla durante varias horas hasta aproximadamente 5°C y se recogió la sal del producto con filtración a vacío y se lavó con mezcla de EtOH/H₂O. Se recrystalizó la torta húmeda en EtOH/H₂O calentando hasta aproximadamente 79°C y enfriando lentamente hasta aproximadamente 5°C como anteriormente. Se recogió el producto en un filtro de vacío y se lavó con EtOH/H₂O proporcionando una torta húmeda.
- 10
- Se suspendió la torta húmeda en agua y se ajustó el pH a aproximadamente 12 usando NaOH ac. al 7% (P/P). Se agitó la suspensión resultante durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente antes de filtrar a vacío y lavar el material sólido con agua y secar a vacío. Entonces se volvió a tratar el producto con (-)-DBT para formar la sal mediante el mismo procedimiento general descrito anteriormente. Entonces se neutralizó la sal aislada con NaOH ac. tal como se describió anteriormente. Se aisló el producto en un filtro y se secó como anteriormente proporcionando base de (+)-norcisaprida (aproximadamente 0,25 partes en peso). El e.e. mediante análisis de HPLC quiral era de aproximadamente el 100% de (+)-norcisaprida. La rotación óptica era de aproximadamente +5° (metanol; 25°C y 589 nm), confirmando el isómero positivo de norcisaprida.
- 15
- 20

Etapa 2: Acoplamiento con 6-bromohexanoato de etilo

- 25 Se suspendieron (+)-norcisaprida (aproximadamente 1 parte en peso), carbonato de potasio (aproximadamente 0,48 partes en peso) y yoduro de potasio (aproximadamente 0,063 partes en peso) en etanol USP anhidro. Se añadió lentamente 6-bromohexanoato de etilo (aproximadamente 0,76 parte en peso) a la suspensión a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a reflujo hasta completarse la reacción. Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción para eliminar, por ejemplo, sólidos inorgánicos, y se concentró el filtrado a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de su volumen. Se precipitó el producto añadiendo lentamente el material bruto a agua fría (aproximadamente 13 partes en peso) con agitación rápida. Se filtró el precipitado a vacío y se lavó con agua y entonces se volvió a precipitar dos veces más mediante disolución en etanol anhidro y adición lenta a agua fría como anteriormente. Se lavó la torta húmeda resultante con n-heptano y se resuspendió en acetato de etilo y n-heptano (1:9; v/v) y se agitó durante aproximadamente 1 hora y antes de filtrar y secar a vacío produciendo 0,73 partes en peso del producto acoplado como un sólido de color blanco.
- 30
- 35

Etapa 3: Acoplamiento con (R)-3-quinuclidinol y formación de sal de diclorhidrato

- 40 Se suspendieron el éster (1 parte en peso) y (R)-3-quinuclidinol (aproximadamente 1,12 parte en peso) en tolueno antes de añadir lentamente etóxido de titanio (IV) (aproximadamente 0,5 partes en peso) a la suspensión con agitación. Se calentó la mezcla hasta aproximadamente 91°C bajo una corriente de nitrógeno, y se aplicó vacío parcial al matraz a través de un aparato de destilación para eliminar mediante destilación azeotrópica el etanol. Se añadió tolueno adicional según fue necesario para mantener un volumen mínimo de disolvente en el matraz. Se consideró completa la reacción tras aproximadamente 33 horas.
- 45
- La mezcla se enfrió hasta aproximadamente temperatura ambiente y se extrajo cinco veces con agua. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se redisolvió en EtOH/iPrOH (aproximadamente 1:1 v/v) y entonces se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 micrómetros para eliminar cualquier partícula. Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado al filtrado agitado para precipitar el producto deseado como sal de diclorhidrato. La suspensión resultante se agitó durante varias horas a temperatura ambiente y se recogió con filtración al vacío y se aclaró con EtOH/iPrOH (1:1; v/v) para proporcionar 0,53 partes en peso de la sal de producto bruta.
- 50

Se resuspendió la sal de diclorhidrato bruta en etanol y se calentó a reflujo antes de enfriar hasta temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 1 hora. Se recogió el producto con filtración a vacío y se aclaró con etanol y entonces se secó al aire. Se resuspendieron los sólidos en etanol y se calentaron hasta aproximadamente 55°C dando una disolución transparente antes de añadir isopropanol caliente y se permitió precipitar el producto mediante enfriamiento lento hasta temperatura ambiente. Se agitó la suspensión resultante durante varias horas antes de filtrar a vacío y aclarar con, por ejemplo, isopropanol. Se secó a vacío el producto, inicialmente a temperatura ambiente durante varias horas y entonces a aproximadamente 55°C hasta que se logró un peso constante.

Ejemplo 2

Pueden prepararse (+) y (-)-norcisaprida a partir de su mezcla racémica mediante resolución de los enantiómeros usando medios convencionales tales como ácidos de resolución óptica, según el método descrito en la patente estadounidense 6.147.093, o en "Enantiomers, Racemates and Resolutions", de J. Jacques, A. Collet, y S.H. Wilen (Wiley-Interscience, Nueva York, NY), o en S.H. Wilen *et al.*, Tetrahedron (1977) 33:2725.

Pueden obtenerse los 4 isómeros en cantidades de pocos mg usando cromatografía en columna preparativa seguido por evaporación del disolvente. Este método es útil para preparar pequeñas cantidades para fines analíticos y de caracterización. Éste es un método de separación convencional usado de manera rutinaria en laboratorios analíticos para aislar y caracterizar metabolitos.

A continuación se describen posibles rutas de síntesis para dar el compuesto IV, el compuesto VI y el (+)-compuesto II usando (+)-norcisaprida como material de partida. Las rutas para dar el compuesto III, el compuesto V y el (-)-compuesto II son idénticas excepto en que usan (-)-norcisaprida como material de partida. Preferiblemente, sin embargo, los métodos y los procedimientos de los métodos 1 y 2 se usan para generar los compuestos II-VI y los demás compuestos de la invención.

Ejemplo 3

Producción de éster etílico del (+)-compuesto II

Se calienta una mezcla equimolar de (+)-norcisaprida y 6-bromohexanoato de etilo (1 equivalente de cada uno), una cantidad catalítica de KI, y K₂CO₃ (2 equivalentes) en DMF a aproximadamente 60°C durante varias horas o hasta que el análisis de CCF indica que se ha terminado la reacción. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lavan los extractos orgánicos combinados sucesivamente con agua, disolución de LiCl (ac.) al 10% y salmuera, entonces se secan sobre Na₂SO₄. La concentración proporciona el éster etílico del (+)-compuesto II.

Producción del (+)-compuesto II

Se agita una mezcla de éster etílico del (+)-compuesto II bruto, de lo anterior (1 eq.), KOH (2 M, 5 eq.) en MeOH y THF (suficiente para disolverlo) a temperatura ambiente durante aproximadamente de 1 a 2 horas. Se eliminan el MeOH y THF a vacío, y se diluye el residuo con agua. Lavar con un disolvente orgánico tal como EtOAc. Se acidifica la fase acuosa hasta pH ~5 usando HCl. Se elimina por filtración el precipitado y se seca dando el (+)-compuesto II.

Producción del compuesto IV y el compuesto VI

Se calienta una mezcla de (+)-compuesto II (1 eq.), sal de HCl de (R)-(-)-3-quinuclidinol (1 eq.), EDAC (1 eq.) y DMAP (1 eq.) en DMF a aproximadamente 50°C durante la noche. Tras enfriar y diluir con agua, se purifica la mezcla mediante cromatografía o mediante cristalización proporcionando el compuesto IV. De manera similar, usando (S)-(+)-quinuclidinol, se obtiene el compuesto VI.

Formulación, administración y usos

Las tasas de dosificación y las vías de administración de los compuestos dados a conocer son similares a las usadas ya en la técnica y conocidas por el experto en la técnica (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference, 54ª Ed., Medical Economics Company, Montvale, NJ, 2000).

La magnitud de una dosis profiláctica o terapéutica de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida en el tratamiento a corto plazo o a largo plazo de las enfermedades y/o los trastornos descritos en el presente documento variará con la gravedad del estado que vaya a tratarse, y la vía de administración. La dosis, y quizá la frecuencia de dosis, también variarán según la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria total para análogos estructurales y/o funcionales de cisaprida, para los estados descritos en el presente documento, es de desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 200 mg, en dosis únicas o divididas. Preferiblemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 100 mg, en dosis únicas o divididas, mientras que lo más preferiblemente, un intervalo de dosis diaria debe ser de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 75 mg, en dosis únicas o divididas. Se prefiere que se administren

- las dosis desde 1 hasta 4 veces al día. Al tratar al paciente, la terapia debe iniciarse a una dosis menor, quizás de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, y aumentarse hasta aproximadamente 50 mg o superior dependiendo de la respuesta global del paciente. Se recomienda además que los niños, y pacientes con más de 65 años, y aquéllos con insuficiencia renal o hepática, inicialmente reciban dosis bajas, y que se les ajuste la dosis basándose en la(s) respuesta(s) y nivel(es) en sangre individual(es). Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos tal como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se indica que el médico clínico o que trata sabrá cuándo y cómo interrumpir, ajustar o termina la terapia junto con la respuesta del paciente individual.
- 5
- 10 El compuesto preparado según el método de la invención objeto puede formularse según métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles. Se describen formulaciones en detalle en varias fuentes que se conocen bien y están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science de E.W. Martin describe formulaciones que pueden usarse en relación con la invención objeto. En general, las composiciones se formulan de manera que se combina una cantidad eficaz del/de los compuesto(s) bioactivo(s) con un portador adecuado para facilitar una administración eficaz de la composición.
- 15
- Las composiciones incluyen composiciones tales como suspensiones, disoluciones y elixires; aerosoles; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales (tal como polvos, cápsulas y comprimidos) prefiriéndose las preparaciones sólidas orales con respecto a las preparaciones líquidas orales. Una preparación sólida oral preferida son las cápsulas. La preparación sólida oral más preferida son los comprimidos. Cantidades preferidas de principio activo (es decir, un análogo estructural y/o funcional de cisaprida) en una forma de dosificación sólida son de aproximadamente 5 mg, 10 mg y 25 mg.
- 20
- 25 Además, los portadores aceptables pueden ser o bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, cachets, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de disgregación de comprimidos o materiales de encapsulación.
- 30
- Las composiciones farmacéuticas pueden subdividirse en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación en envase, tal como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en recipientes de papel o plástico o en viales o ampollas. Además, la dosificación unitaria puede ser una preparación a base de líquido o puede formularse para incorporarse en productos alimenticios sólidos, chicle o pastilla para chupar.
- 35
- Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.^{os}: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719.
- 40
- Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar al paciente una dosificación eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida. Por ejemplo, pueden emplearse formas de administración oral, rectal, parenteral (subcutánea, intramuscular, intravenosa), transdérmica, y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, disoluciones, cápsulas, parches y similares.
- 45
- Un aspecto de la invención proporciona métodos y/o procedimientos para preparar los compuestos y las composiciones de la invención.
- También se describe el uso de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar enfermedad de reflujo gastroesofágico en un mamífero, a la vez que reduce sustancialmente los efectos adversos concomitantes asociados con la administración de cisaprida. Un aspecto preferido es el uso de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico en seres humanos.
- 50
- 55 Otro aspecto de la invención proporciona una composición para su uso en el tratamiento de un ser humano que padece enfermedad de reflujo gastroesofágico, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- También se describe un método de producción de un efecto antiemético en un mamífero, y a la vez reducción sustancialmente de los efectos adversos asociados con la administración de cisaprida, que comprende administrar a un mamífero que necesita tal terapia antiemética una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.
- 60
- 65 También se describe una composición antiemética para el tratamiento de un mamífero que necesita tal terapia antiemética, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo estructural y/o funcional de

cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe en el presente documento el uso de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar un estado producido por disfunción de la motilidad gastrointestinal en un mamífero. Los estados producidos por disfunción de la motilidad gastrointestinal incluyen, pero no se limitan a dispepsia, gastroparesia, estreñimiento, íleo posoperatorio y pseudo-obstrucción intestinal. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

La observación de que cisaprida entra en el sistema nervioso central y se une a receptores de 5HT₄ indica que cisaprida puede tener efectos mediados de manera central. La cisaprida es un potente ligando en los receptores de 5HT₄, y estos receptores están ubicados en varias zonas del sistema nervioso central. La modulación de sistemas serotoninérgicos tiene una variedad de efectos conductuales. Por consiguiente, los compuestos de la invención objeto pueden usarse en el tratamiento de: 1) trastornos cognitivos, incluyendo pero sin limitarse a enfermedad de Alzheimer; 2) trastornos conductuales, incluyendo pero sin limitarse a esquizofrenia, manía, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos por el uso de sustancias psicoactivas; 3) trastornos del estado de ánimo, incluyendo pero sin limitarse a depresión y ansiedad; y 4) trastornos de control de funciones autónomas, incluyendo pero sin limitarse a hipertensión esencial y trastornos del sueño.

Por consiguiente, también se describe en el presente documento el uso de un análogo estructural y/o funcional de cisaprida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar trastornos cognitivos, conductuales, del estado de ánimo o de control de funciones autónomas en un mamífero. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

ATI-7505 se une con alta afinidad a receptores 5-HT₄

Se sabe que el receptor 5-HT₄ es el principal subtipo de receptores implicado en la actividad procinética de cisaprida en el intestino. ATI-7505 tiene una alta afinidad de unión para el receptor 5-HT₄, con una baja CI₅₀ nanomolar. Tal como se muestra en la tabla 1, la afinidad de ATI-7505 para el receptor 5-HT₄ era 18 veces mayor que para cisaprida y al menos 360 veces mayor que para el metabolito principal de ATI-7505, el ácido carboxílico.

Tabla 1. Unión a receptor 5-HT₄

Compuesto	Receptor 5-HT ₄ Cuerpo estriado de cobaya		
	CI ₅₀ (nM)	K _i (nM)	n _H
ATI-7505	8,3	1,4	0,7
ATI-7500	>3.000	>500	---
Cisaprida	150	24,9	0,8

n_H, coeficiente de Hill.

receptor 5-HT₄, antagonista de referencia prototípico [³H] GR113808 (0,70 nM).

ATI-7505 es un agonista parcial altamente potente en el receptor 5-HT₄ humano

ARYx realizó ensayos *in vitro* basados en estimulación de adenilil ciclasa en células modificadas por ingeniería genética para expresar de manera estable receptor 5-HT₄ humano. ATI-7505 demostró ser un agonista altamente potente del receptor 5-HT₄, mientras que su metabolito principal, ATI-7500 era relativamente débil (figura 1 y tabla 2). La CE₅₀ estimada de ATI-7505 (4 nM) era aproximadamente 10 veces inferior a la de cisaprida (49 nM), y aproximadamente 100 veces inferior a la de ATI-7500 (395 nM). Basándose en su valor de E_{máx.} estimado, ATI-7505 tenía el 85% de la eficacia de 5-HT (serotonina) (tabla 2), lo que demuestra que ATI-7505 es un agonista parcial de receptores HT₄.

Tabla 2. Potencia y eficacia (actividad intrínseca) en el receptor 5-HT₄ humano

Compuesto	Potencia		Eficacia
	CE ₅₀	pCE ₅₀	% de 5HT (serotonina)
5-HT (serotonina)	46	7	NA
ATI-7505	4	8,45	85
ATI-7500	395	6,40	81
Cisaprida	49	7	77

CE₅₀, concentración que provoca el 50% del aumento máximo en la actividad adenilil ciclasa
pCE₅₀, logaritmo negativo de la CE₅₀

ATI-7505 acelera el vaciado gástrico en perros alimentados. Para caracterizar los efectos de ATI-7505 sobre el vaciado gástrico, se realizaron experimentos en un modelo posprandial que implicaba perros conscientes instrumentados con conjuntos de transductores de medidor de deformación colocados en el estómago y el intestino delgado. El objetivo de los experimentos era medir el tiempo requerido para que las contracciones motoras migratorias (MMC) retornasen al nivel inicial tras la ingestión de una comida sólida. Un acortamiento inducido por fármacos del tiempo de retorno de MMC indicaba un final temprano del periodo digestivo debido a un vaciado gástrico acelerado. Inmediatamente tras la finalización de una MMC en el intestino delgado medio, se infundieron por vía intravenosa (v.i.) diversas dosis de fármacos de prueba (vehículo, ATI-7505 o cisaprida) a lo largo de 20 minutos. Al final de la infusión de fármacos, se alimentaron los perros con una comida. Se registraron las contracciones del intestino durante un mínimo de 60 minutos antes del comienzo de la infusión de fármacos para establecer el estado de ayuno e identificar el comienzo de MMC en el duodeno, y al menos 30 minutos tras el retorno de MMC en el duodeno. Las comparaciones cuantitativas de los tratamientos se basaban en el tiempo de retorno de MMC como un índice del vaciado gástrico tras la ingestión de una comida sólida. Tal como se resume en la figura 2, ATI-7505 acortó significativamente el tiempo de retorno de MMC, lo que indica una aceleración del vaciado gástrico en perros alimentados normales. La cisaprida mostró un patrón de acción similar.

ATI-7505 aumenta la actividad motora gástrica y del intestino delgado con efecto insignificante sobre la actividad colónica

Se realizaron experimentos en perros conscientes, en estado de ayuno para evaluar la actividad motora gástrica, del intestino delgado y colónica de ATI-7505 en comparación con cisaprida. Un objetivo específico era determinar los tamaños de dosis de ATI-7505 (i.v. y v.o.) que imitaban lo más estrechamente el patrón y la magnitud de la actividad contráctil provocada por cisaprida a dosis terapéuticas típicas en perros (0,5 mg/kg i.v.; 1 mg/kg v.o.).

Cuando se administraron por vía i.v. y v.o., tanto ATI-7505 como cisaprida provocaban efectos procinéticos en el intestino del perro. El comienzo de la acción se producía normalmente en el plazo de 1 a 2 minutos y de 25 a 30 minutos tras la administración i.v. y v.o., respectivamente. El efecto de ATI-7505 sobre la actividad motora gástrica y del intestino delgado imitaba a la cisaprida. Como la cisaprida, ATI-7505 parecía provocar estimulación dependiente de la dosis de la contractilidad del intestino delgado y antral con relativamente poco efecto sobre la actividad motora colónica. Los efectos procinéticos provocados por ATI-7505 en el tracto GI superior se producían junto con un aumento pequeño pero significativo ($p < 0,05$) en la frecuencia de contracciones migratorias gigantes (GMC).

ATI-7505 no estaba asociado con el desarrollo de contracciones migratorias gigantes retrógradas (RGC). Como la cisaprida, ATI-7505 tenía un efecto mínimo sobre las características del complejo motor migratorio (MMC) en el antro así como el intestino delgado proximal, medio y distal. Con respecto a la frecuencia de MMC y la duración de la fase III, sólo se observó una diferencia significativa: ATI-7505 por vía v.o. aumentaba la frecuencia de MMC en el intestino delgado proximal en relación con los controles. Los perros toleraban bien las dosis i.v. y v.o. de ATI-7505 y no presentaban efectos secundarios tales como diarrea, anorexia o pérdida de peso.

Globalmente, los resultados mostraron que en una base de mg/kg, ATI-7505 era aproximadamente dos veces tan potente como la cisaprida. Además, las acciones de ATI-7505, como las de la cisaprida, concordaban con un mecanismo que implicaba la liberación de acetilcolina desde neuronas entéricas en vez de una acción directa del músculo liso. En conclusión, ATI-7505 aumenta la actividad motora gástrica y del intestino delgado de manera similar a la cisaprida con efectos de mínimos a ausentes sobre la actividad colónica.

El metabolismo de ATI-7505 es independiente de CYP450

Basándose en los datos de microsomas humanos agrupados, ATI-7505 experimenta biotransformación en un único metabolito, ATI-7500, que no parece ser objeto de metabolismo adicional. La conversión de ATI-7505 en ATI-7500 no dependía de la presencia de NADPH. Por tanto, la ruta de biotransformación principal para ATI-7505 se produce independientemente de las enzimas CYP450.

ATI-7505 no inhibe las enzimas CYP450

Para someter a prueba el potencial de ATI-7505 y/o su metabolito principal, ATI-7500 para actuar como inhibidores de CYP450, se examinaron estas dos moléculas usando Gentest Supersomes™. De manera consecuente con informes publicados, la cisaprida tenía actividad inhibitoria significativa frente a isoformas enzimáticas de CYP450, CYP3A4, 2D6 y en un menor grado 2C9. Ni ATI-7505 ni su metabolito primario, ATI-7500, presentaban actividad inhibitoria significativa frente a estas tres isoformas de CYP450, ni frente a un panel de otras isoformas que se sabe que desempeñan un papel en el metabolismo de fármacos.

ATI-7505 tiene afinidad insignificante por el canal cardiaco, I_{Kr}

La corriente de potasio (K^+) rectificadora retardada de activación rápida en seres humanos (I_{Kr} humana) es un canal de K^+ que está codificado por el gen relacionado con éter a-go-go humano (hERG). Se sabe que la cisaprida

produce prolongaciones del intervalo QT mediante un bloqueo de I_{Kr} , y por tanto era de interés para determinar si ATI-7505 y ATI-7500 tienen efectos inhibidores importantes sobre I_{Kr} humana. El sistema de prueba eran células HEK-293 de mamífero que expresaban los canales hERG K^+ , en los que se midió la corriente de potasio mediante una técnica de registro electrofisiológico de fijación de voltaje de célula completa. La clasificación de los valores de CI_{50} era: cisaprida (9,5 nM) > ATI-7505 (24,521 nM) > ATI-7500 (204,080 nM) (tabla 3). Globalmente, los hallazgos indican que ATI-7505 tiene un potencial proarrítmico significativamente inferior que cisaprida y sugieren que tanto ATI-7505 como ATI-7500 tienen afinidad insignificante por canales de I_{Kr} humana.

Tabla 3. Inhibición de la actividad de I_{Kr}

Compuesto	Actividad de I_{Kr} en células HEK	
	% de I_{Kr} control (10.000 nM)	CI_{50}
ATI-7505	78,0	24521
ATI-7500	88,9	204080
Cisaprida	0	9,5

Los datos están normalizados con respecto al % de I_{Kr} de cola de control (corriente provocada sin fármaco o vehículo presente).

ATI-7505 no induce cambios electrofisiológicos importantes en corazones de cobayas

Se examinaron los efectos electrofisiológicos cardiacos de ATI-7505 en corazones de cobayas aislados, perfundidos. El estudio examinó ATI-7505, ATI-7500 y cisaprida, todos los cuales se sometieron a prueba cada uno a concentraciones de hasta 10.000 nM. Se definió el nivel de efecto no observado (NOEL) como la mayor concentración compuesta de prueba que no mostraba una respuesta que era significativamente diferente del nivel inicial ($p < 0,05$). Se sometieron a prueba los siguientes 6 parámetros cardiacos: (1) intervalo QT; (2) $MAPD_{90}$; (3) intervalo SA; (4) intervalo QRS; (5) intervalo AH; y (6) HV. Mientras que ATI-7505 era un modulador muy débil de los parámetros electrofisiológicos cardiacos, su metabolito, ATI-7500, carecía completamente de actividad electrofisiológica (tabla 4). El NOEL para ATI-7500 era > 10.000 nM para todo el conjunto de 6 parámetros cardiovasculares. Puesto que la cisaprida tenía un NOEL de 10 nM para el conjunto combinado de 6 parámetros cardiacos sometidos a prueba, mientras que ATI-7505 tenía un NOEL combinado de 1.000 nM, ATI-7505 parece carecer de la potencia de la cisaprida en la modulación de los parámetros electrofisiológicos cardiacos. Globalmente, los hallazgos demuestran que ATI-7505 es significativamente más seguro que cisaprida con respecto al potencial para inducir fluctuaciones electrofisiológicas cardiacas importantes.

Tabla 4. Parámetros electrofisiológicos cardiacos en corazones perfundidos aislados

Parámetro electrofisiológico	Nivel de efecto no observado (NOEL)		
	Cisaprida	ATI-7505	ATI-7500
Intervalo QT	10	1.000	> 10.000
$MAPD_{90}$	10	1.000	> 10.000
Intervalo SA	100	> 10.000	> 10.000
Intervalo QRS	1.000	> 10.000	> 10.000
Intervalo AH	1.000	> 10.000	> 10.000
Intervalo HV	1.000	1.000	> 10.000
Parámetros combinados	10	1.000	> 10.000

Se sometieron a prueba todas las moléculas al nivel inicial, 10, 100, 1.000 y 10.000 nM. Para los valores distintos de los notificados como > 10.000 nM, se observó una diferencia significativa ($p < 0,05$) con respecto al nivel inicial cuando se sometió a prueba la molécula a un nivel superior a 10 veces.

Metabolismo en preparaciones microsomales humanas

Se estudió el metabolismo de estos compuestos en microsomas humanos agrupados en presencia y ausencia del cofactor de citocromo P-450 NADPH y se monitorizó con el tiempo tanto la desaparición del compuesto original como la aparición del correspondiente metabolito de ácido, el correspondiente isómero de compuesto II.

Tal como se muestra en la tabla 5, los compuestos III y IV se hidrolizaron rápidamente por esterasa para dar sus respectivos metabolitos (+) y (-)-compuesto II. El metabolismo no dependía de CYP450 puesto que la tasa de hidrólisis era independiente de la presencia de NADPH, que es un cofactor necesario para que funcione CYP450. En cambio, los (\pm)-S compuestos V y VI parecían ser bastante estables con el tiempo en las mismas condiciones. En

este experimento, se evaluó la cantidad de sustrato (compuestos III, IV, V y VI) que quedaba en la reacción tras 5, 60 y 90 minutos mediante un método de HPLC-EM en tándem. Se correlacionó esta cantidad que quedaba con la aparición del metabolito compuesto II. La suma de sustrato que quedaba y compuesto II era constante a lo largo del tiempo e igual a la cantidad de material de partida a tiempo cero, lo que indica por tanto que la hidrólisis era la única reacción metabólica que tenía lugar.

Tabla 5. Se incubaron compuestos de prueba en una preparación de microsomas humanos agrupados en presencia de cofactor NADPH. Se monitorizaron la cantidad que quedaba de compuesto de prueba y la aparición del metabolito compuesto II a lo largo de 90 minutos

Compuesto de prueba	Compuestos III y IV			Compuesto V y VI		
	Compuesto de prueba que quedaba (ng/ml)	Metabolito (ng/ml)	Suma	Compuesto de prueba que quedaba (ng/ml)	Metabolito (ng/ml)	Suma
5	31,3	2	33,3	32,9	1,5	34,4
60	20,7	14,5	35,2	29,9	1,5	31,4
90	16,9	19,4	36,3	31,9	1,5	33,4

Metabolismo en sangre humana fresca

Se disolvieron compuestos de prueba en DMSO para preparar una disolución madre 12,5 mM y se diluyó con agua hasta una concentración final de 2,5 mM (DMSO/H₂O = 20/80). Se recogió sangre fresca en tubos heparinizados de 3 donantes humanos y se almacenó la sangre en hielo hasta la incubación. Se pipetearon alícuotas separadas de sangre de cada donante en tubos de centrifuga de 1,5 ml y se preincubaron los tubos en un baño de agua con agitación a 37°C durante 5 minutos. Se inició la reacción mediante la adición de 10 µl de la disolución madre de compuesto de prueba apropiada a cada tubo (concentración final = 100 µM). Se extinguieron las incubaciones tras 0, 5, 15, 30 y 60 minutos, mediante la adición de acetonitrilo (750 ml), se centrifugaron a 12.000 rpm durante 2 minutos y se analizó el sobrenadante en un sistema de HPLC Agilent 1100. Se lograron las separaciones en una columna Keystone Intersil ODS2, 250X4,6 mm, 5 m. La fase móvil acuosa consistía en tampón acetato de amonio 20 mM (pH 5,7) y la fase orgánica en acetonitrilo. Se usó un gradiente: la condición inicial consistía en acetonitrilo al 20% durante 1 minuto. Se aumentó linealmente la concentración de acetonitrilo hasta el 90% a lo largo de los siguientes 8 minutos y se mantuvo ahí durante 1 minuto. Entonces se recicló el sistema a las condiciones iniciales a lo largo del transcurso de 1 minuto y se mantuvo ahí durante 4 minutos antes de la siguiente inyección. Se determinó el área de pico para el pico original monitorizando la absorbancia a 240, 254 y 290 nM. Se expresaron los resultados como la cantidad de compuesto inicial que quedaba y se sometieron los datos a análisis cinético usando WinNonLin. Se facilitan a continuación en la tabla 6 las semividas para los compuestos individuales.

Tabla 6

Compuesto	Configuración diastereomérica		Semivida (min.)
	"Mitad" norcis	"Mitad" quinuclindol	
III	-	R	
Sujeto 1			12,03
Sujeto 2			10,37
Sujeto 3			9,23
Media ± DE			10,5 ± 1,41
IV	+	R	
Sujeto 1			8,47
Sujeto 2			8,61
Sujeto 3			8,58
Media ± DE			8,59 ± 0,077
V	-	S	
Sujeto 1			> 60 min.
Sujeto 2			> 60 min.
Sujeto 3			> 60 min.

ES 2 436 100 T3

VI	+	S	
Sujeto 1			> 60 min.
Sujeto 2			> 60 min.
Sujeto 3			> 60 min.

Debe entenderse que los ejemplos y aspectos descritos en el presente documento son para fines ilustrativos solo y que a los expertos en la técnica se les sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos y van a incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

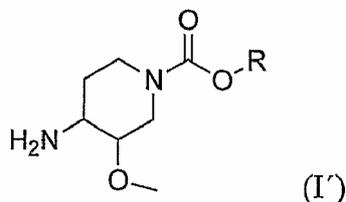
- 5 La invención y la manera y el proceso de preparación y uso de la misma están descritos ahora en términos tan completos, claros, concisos y exactos como para posibilitar que cualquier experto en la técnica a la que pertenece los prepare y use. Debe entenderse que lo anterior describe aspectos preferidos de la invención y que pueden realizarse modificaciones en los mismos sin salir del alcance de la invención tal como se expone en las
- 10 reivindicaciones. Para señalar y reivindicar particularmente el contenido considerado como la invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta memoria descriptiva.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo o una sal del mismo, que comprende:

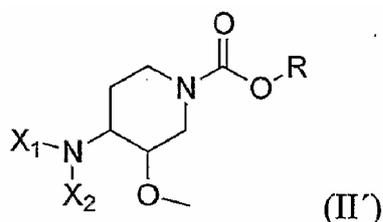
5

1) convertir opcionalmente un compuesto de fórmula (I')



10 en una sal, en la que R es alquilo (C₁-C₈);

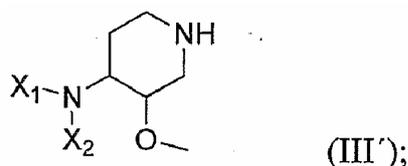
2) convertir el compuesto de fórmula (I') o su sal en un compuesto de fórmula (II')



15

o su sal, respectivamente, en la que X₁ es un grupo protector de nitrógeno y X₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno (en el que pueden usarse grupos protectores de N comúnmente conocidos y usados, por ejemplo, N-bencilo; N-nitrobencilo; N-BoC; N-óxido; N-parametoxibencilo; N-bencilsulfonilo);

20 3) tratar el compuesto de fórmula (II') con un hidruro o hidróxido de metal alcalino para producir un compuesto de fórmula (III')



25 4) producir una sal quiral de III' tratando el compuesto de fórmula (III') con aproximadamente 0,5 equivalentes de un agente de resolución quiral y aislar la sal quiral de III', siendo el agente de resolución quiral ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico;

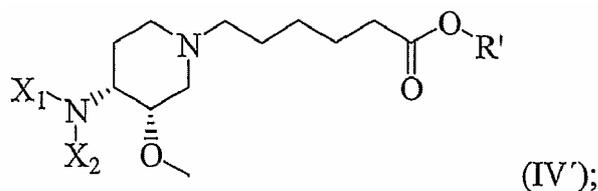
30 5) recristalizar opcionalmente el producto de 4;

30

6) basificar el producto de 4 ó 5 para producir la forma de base libre del producto de 4 ó 5;

7) poner en contacto el producto de 6 con un 6-halohecanoato de alquilo (C₁-C₈) para producir un compuesto de fórmula (IV')

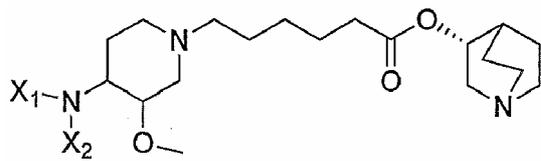
35



en la que R' es alquilo (C₁-C₈);

40 8) tratar el producto de 7 con (R)-quinuclidin-3-ol y un ácido de Lewis en un disolvente orgánico para producir un

compuesto de fórmula (V')



(V');

- 5 9) desproteger el grupo 4-amino del producto de 8 para producir 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 10) acilar el producto de 9 con ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico;
- 10 11) convertir opcionalmente el producto de 10 en una sal.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es alquilo (C₁-C₆).
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es alquilo (C₁-C₄).
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R es etilo.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que X₁ es bencilo y X₂ es bencilo.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R' es etilo.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la sal quirál es ácido (+)-2,3-dibencil-D-tartárico.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la desprotección es con H₂/Pd/C o formiato de amonio/Pd/C.
- 25 9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido de Lewis es tetraalcóxido de titanio.
10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el tetraalcóxido de titanio es Ti(OiPr)₄ (isopropóxido de titanio (IV)).
- 30 11. Procedimiento según la reivindicación 1 que comprende:
- 1) convertir un compuesto que es 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo en una sal;
- 35 2) convertir la sal de 4-amino-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo en 4-(dibencilamino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo;
- 3) tratar el 4-(dibencilamino)-3-metoxipiperidin-1-carboxilato de etilo con un hidruro o hidróxido de metal alcalino para producir N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina;
- 40 4) preparar una sal quirál del isómero cis de N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina poniendo en contacto la N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina con aproximadamente 0,5 equivalentes de ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico y aislando la sal quirál del isómero cis de N,N-dibencil-3-metoxipiperidin-4-amina producida de ese modo;
- 45 5) recristalizar opcionalmente el producto de 4;
- 6) basificar el producto de 4 ó 5 para producir la forma de base libre del producto de 4 ó 5;
- 7) poner en contacto el producto de 6 con 6-bromohexanoato de etilo para producir 6-((3S,4R)-4-(dibencilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de etilo;
- 50 8) esterificar el 6-((3S,4R)-4-(dibencilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de etilo con (R)-quinuclidin-3-ol y un ácido de Lewis para producir 6-((3S,4R)-4-(dibencilamino)-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 55 9) desproteger el grupo 4-amino del producto de 8 para producir 6-((3S,4R)-4-amino-3-metoxipiperidin-1-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 10) acilar el producto de 9 con ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico para producir 6-((3S,4R)-4-(4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamido)-3-metoxipiperidin-3-il)hexanoato de (R)-quinuclidin-3-ilo;
- 60

- 11) convertir opcionalmente el producto de 10 en una sal.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la sal de la etapa 1 es HCl.
- 5 13. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el hidróxido de metal alcalino de la etapa 3 es KOH.
14. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la sal quiral de la etapa 4 es ácido (+)-2,3-dibenzoil-D-tartárico.
- 10 15. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el ácido de Lewis es $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (isopropóxido de titanio (IV));
16. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la desprotección del grupo 4-amino se realiza con $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$.
- 15 17. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la acilación del producto de 9 se realiza en presencia de cloruro de pivaloilo.

Figura 1: Curvas de concentración-respuesta para el agonismo del receptor 5-HT₄

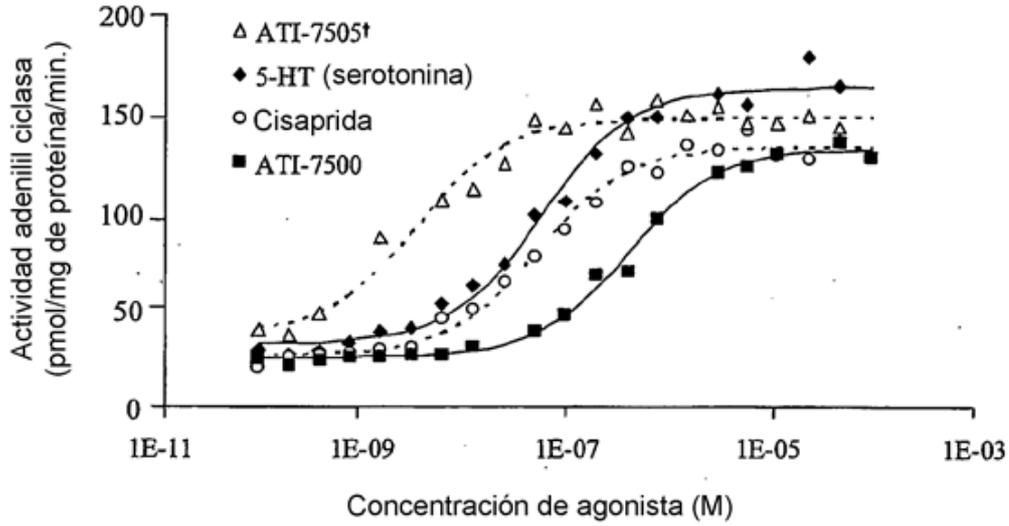


Figura 2: Vaciado gástrico en perros alimentados

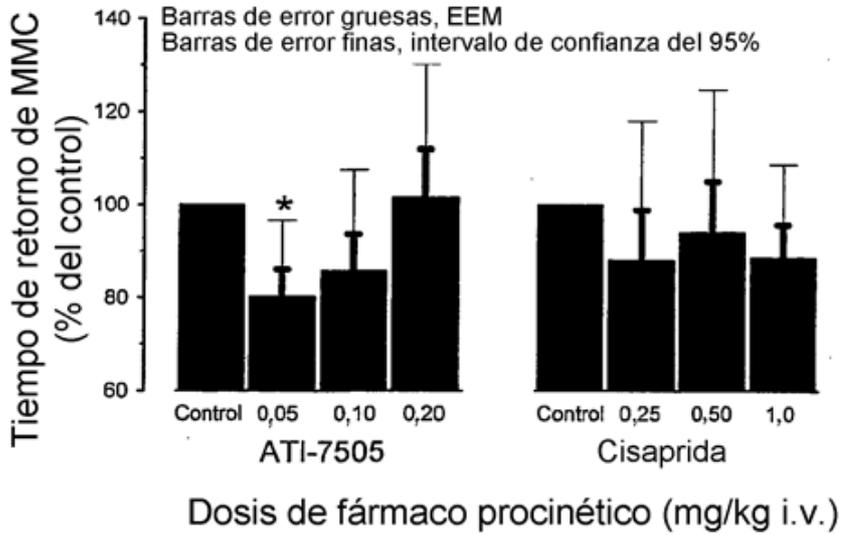


Figura 3. Metabolismo con y sin el cofactor dependiente de CYP450, NADPH

