



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

(21) **PI0620184-9 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.*:
A61K 31/18
A61K 31/4439
C07C 311/17
C07D 401/12

(54) Título: COMPOSTO OU UM SAL DE ADIÇÃO FARMACEUTICAMENTE ADEQUADO DO MESMO, E, USO DO COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2005 US 60/752526

(73) Titular(es): N.V. Organon e Pharmacoepia, Inc.

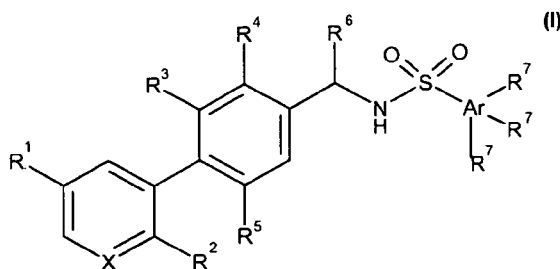
(72) Inventor(es): Angus Richard Brown, Brad Sherborne, Celia Kingsbury, John Richard Morphy, Koc-Kan Ho, Michael John Kiczun, Michael Ohlmeyer, Niall Morton Hamilton, Peter Thomas Albert Littlewood, Simon James Anthony Grove, Steven G. Kultgen

(74) Procurador(es): Monsen Leonardos & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006069814 de 18/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/071638de 28/06/2007

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL DE ADIÇÃO FARMACEUTICAMENTE ADEQUADO DO MESMO, USO DO COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A invenção leva em consideração compostos tendo a estrutura de acordo com a fórmula 1 em que: X é um átomo de carbono ou nitrogênio; Ar é fenila ou anel heteroaromático; R¹ é hidrogênio, halogênio, CN ou alquila (1C-4C); R² é hidrogênio, halogênio ou alcóxi (1C-3C) opcionalmente fluorado; R³ e R⁵ são independentemente hidrogênio, alquila (1 C-4C) opcionalmente halogenado, alcóxi (1 C-4C) opcionalmente halogenado, arilalcóxi (1 C-4C) opcionalmente halogenado, alquênila (1 C-4C) opcionalmente halogenado ou hidroximetila; R⁴ é hidrogênio, halogênio, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado ou arilalcóxi (1C-4C) R⁶ opcionalmente halogenado; R é hidrogênio, benzila, opcionalmente substituído com um ou mais halogênios ou alquila (1C-4C), ou R⁶ é alquila (1 C-4C) opcionalmente halogenado; cada R⁷ independentemente é hidrogênio, halogênio, alquila (1 C-4C) opcionalmente halogenado ou alcóxi (1 C-4C) opcionalmente halogenado e sais de adição de ácido farmaceuticamente adequados destes para o uso como moduladores do receptor de glicocorticoide, em particular para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central.



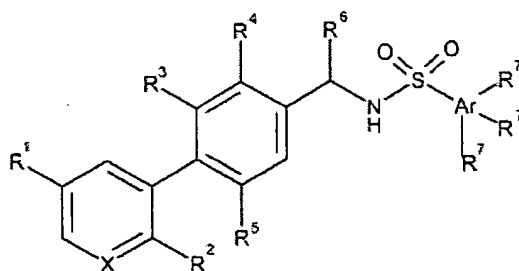
“COMPOSTO OU UM SAL DE ADIÇÃO FARMACEUTICAMENTE ADEQUADO DO MESMO, USO DO COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção refere-se a compostos com interação do receptor esteroideal de glicocorticóide e ao uso destes compostos para o tratamento de distúrbios relacionados ao estresse, depressão e ansiedade.

Em um organismo o receptor de glicocorticóide (GR) é envolvido em uma variedade de funções, principalmente como uma consequência direta da experiência de eventos ameaçadores e/ou prejudiciais. Em particular, agonistas de GR podem ser usados para modular respostas imunes. Os receptores de GR também estão presentes no sistema nervoso central, tecido este em que é mais difícil relacionar seu papel às funções fisiológicas específicas. Entretanto, é relatado que antagonistas são benéficos no tratamento de depressão. A maioria dos compostos, que são feitos disponíveis para as intervenções terapêuticas alvejadas no receptor de glicocorticóide estão tendo um esqueleto esteroideal, que os tornam mais difíceis para preparar do que compostos não esteroideais e freqüentemente menos específicos para o receptor de GR em relação a outros receptores nucleares bem conhecidos, tais como o receptor de progesterona, o receptor de androgênio, o receptor de mineralocorticóide ou o receptor de estrogênio.

As vantagens são que tais compostos são mais fáceis para preparar e podem ter menos efeitos colaterais.

Assim, esta invenção fabrica compostos disponíveis tendo a estrutura de acordo com a fórmula I



X é um átomo de carbono ou nitrogênio;

Ar é benzeno ou anel heteroaromático;

R¹ é hidrogênio, halogênio, CN ou alquila (1C-4C);

R² é hidrogênio, halogênio ou alcóxi (1C-3C) opcionalmente

5 fluorado;

R³ e R⁵ são independentemente hidrogênio, alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado, arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado, alquenila (2C-4C) opcionalmente halogenado ou hidroxilmetila;

10 R⁴ é hidrogênio, halogênio, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado ou arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado;

R⁶ é hidrogênio, benzila, opcionalmente substituído com um ou mais halogênios ou alquila (1C-4C), ou R⁶ é alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado; em uma forma de realização mais específica R⁶ é

15 hidrogênio ou alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado;

cada R⁷ independentemente é hidrogênio, halogênio, alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado ou alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado;

e sais de adição farmacêuticamente adequados dos mesmos.

20 Uma outra forma de realização é um composto como definido acima mas:

Ar é tiazol, tiofeno, isoxazol, furano ou 1H-pirazol;

R¹ é hidrogênio, halogênio, CN ou metila, por meio do qual flúor ou cloro são halogênios preferidos;

25 R² é hidrogênio, halogênio ou alcóxi (1C-2C) opcionalmente fluorado, por meio do qual cloro é halogênio preferido;

R³ e R⁵ são independentemente hidrogênio, alquila (1C-3C), benzilóxi, alquenila (2C-3C), hidroxilmetila ou metóxi opcionalmente fluorado;

R^4 é hidrogênio, F, Cl ou metóxi e pelo menos um de R^3 , R^4 e R^5 é hidrogênio; R^6 é hidrogênio ou metila;

cada R^7 independentemente é hidrogênio, metila
opcionalmente fluorado, metóxi opcionalmente fluorado, F, Cl, Br, ou ciano;
5 ou um sal de adição farmacêuticamente adequado do mesmos.

Uma outra forma de realização mais específica é um composto
como definido pela fórmula 1 por meio do qual:

X é um átomo de carbono ou nitrogênio;

Ar é benzeno ou anel heteroaromático;

10 R^1 é halogênio, CN ou alquila (1C-4C);

R^2 é halogênio ou alcóxi (1C-3C) opcionalmente fluorado;

R^3 e R^5 são independentemente hidrogênio, alquila (1C-4C)
opcionalmente halogenado, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado,
arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado, alquenila (2C-4C)
15 opcionalmente halogenado ou hidroxilmetila;

R^4 é hidrogênio, halogênio, alcóxi (1C-4C) opcionalmente
halogenado ou arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado;

pelo menos um de R^3 , R^4 ou R^5 é hidrogênio;

R^6 é hidrogênio ou metila;

20 cada R^7 independentemente é halogênio, alquila (1C-4C)
opcionalmente halogenado ou alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado;
ou um sal de adição farmacêuticamente adequado do mesmos.

Os termos usados têm o seguinte significado:

Os prefixos (1C-3C) ou (1C-4C) etc. têm o significado usual
25 para restringir o significado do grupo indicado para aqueles com 1 a 3, 1 a 4
etc. átomos de carbono.

Alquila representa um grupo alquila ramificado ou não
ramificado tendo 1-6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila (1C-
6C) incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, e butila terciário.

Alquenila representa um grupo alquenila ramificado ou não ramificado. Exemplos de grupos alquenila (2C-3C) incluem etenila, 1-propenila, e 2-propenila.

5 Um anel heteroaromático é uma estrutura em anel com um sistema de ligação deslocalizado circularmente e contendo pelo menos um de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, tal como piridila, tiazol, tiofeno, isoxazol, furano, 1H-pirazol, tiadiazolila, tienila.

Halogenado significa que um ou mais substituintes halogênios estão no grupo, por exemplo em CF_3 , que é um metila halogenado.

10 Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo sal farmaceuticamente aceitável representa aqueles sais que são, no contexto da administração de uma formulação farmacêutica a seres humanos ou animais, adequados para o uso em virtude de segurança e ausência de irritação, resposta alérgica e semelhantes, e são proporcionais
15 com uma razão benefício/risco razoável. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Eles podem ser obtidos durante o isolamento e purificação finais dos compostos da invenção, ou separadamente reagindo-se a função base livre com um ácido mineral adequado tal como ácido clorídrico, ácido fosfórico, ou ácido sulfúrico, ou com um ácido orgânico tal
20 como por exemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maléico, ácido malônico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiônico, ácido acético, ácido metanossulfônico, e semelhantes. A função ácido pode ser reagida com uma base orgânica ou uma mineral, como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio.

25 Compostos de acordo com a invenção podem ser usados em tratamentos que visam alterar o nível de atividade do sinal secundário a seguir da ativação do receptor de glicocorticóide, principalmente por sua ação de interferência com a ação natural da ativação do receptor de glicocorticóide. O receptor nuclear é um modulador do genoma, modulação esta que é ligada ou

desligada, ou é moderada pelo receptor quando ele é ocupado por um composto que interage com o receptor. Tais tratamentos são para depressão, ansiedade, dos quais especificamente distúrbio de estresse pós-traumático deve ser mencionado e doenças tendo distúrbios do eixo hipofisio-
5 adrenocortical anormais, refletidas por exemplo em níveis de cortisol altos no plasma ou doenças onde a atividade de GR anormal/disfuncional ocorre. Em virtude destes usos a invenção também refere-se ao uso de um composto de acordo com a invenção para a fabricação de um medicamento para os ditos tratamentos e para o tratamento das ditas doenças ou sintomas. A pessoa
10 habilitada na técnica avaliará que este uso compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção, opcionalmente em combinação com outros medicamentos úteis para o doente a ser tratado. Uma quantidade é entendida ser expressada em termos do número de moles ou do peso do componente de base livre em uma
15 composição farmacêutica.

Métodos para determinar a ligação do receptor assim como ensaios *in vitro* e *in vivo* para determinar atividade biológica dos compostos são bem conhecidos. Como um método *in vitro*, um receptor biotecnologicamente expressado pode ser contatado com o composto a ser
20 testado e a ligação ou estimulação ou inibição de uma resposta funcional podem ser medidas. Para medir a ligação, citosol isolado contendo o GR expressado pode ser usado. Compostos rotulados radioativos ou fluorescentes podem ser usados. Como composto de referência, hormônio nativo ou outros compostos que ligam-se ao receptor podem ser usados. Como uma alternativa,
25 ensaios de ligação de competição também podem ser realizados. A especificidade para o receptor de GR pode ser determinada testando-se o composto não apenas quanto ao receptor de glicocorticóide, mas também quanto a outros receptores bem conhecidos tais como receptor de progesterona, receptor de androgênio, receptor de mineralocorticóide e/ou

receptor de estrogênio.

Para a medição de uma resposta funcional *in vitro*, DNA isolado que codifica o gene do receptor de glicocorticóide, preferivelmente o receptor humano, é expressado em células hospedeiras adequadas. Uma tal
5 célula pode ser a célula do Ovário de Hamster Chinês (CHO), mas outras células também são adequadas. Preferivelmente as células são de origem mamífera.

Métodos para construir linhagens de célula que expressam o receptor de receptor de glicocorticóide recombinante são bem conhecidos na
10 técnica. A expressão do receptor é atingida pela expressão do DNA que codifica a proteína desejada. Como é bem conhecido, sistemas de expressão são agora disponíveis que são compatíveis com uma variedade ampla de hospedeiros, incluindo hospedeiros procarióticos tais como bactérias e hospedeiros eucarióticos tais como levedura, células vegetais, células de
15 inseto, células mamíferas, células aviárias e semelhantes. As células que expressam o receptor depois são contatadas com o composto de teste para observar a modulação de uma resposta funcional.

Além de medição direta dos níveis de mRNA ou proteína nas células expostas, as células podem ser usadas que além da transfecção com o
20 DNA de codificação de receptor também são transfectadas com um segundo DNA que codifica um gene repórter a expressão do qual responde à ligação do receptor para elementos responsivos no promotor do gene repórter particular. Tais elementos responsivos podem ser elementos responsivos hormonais clássicos, bem conhecidos na técnica e descritos em Beato, M,
25 Chalepakis, G, Schauer, M, Slater, EP (1989) J. Steroid Biochem. 5:737-47 ou podem ser construídos de um tal modo que eles são conectados a novos elementos responsivos. Em geral, a expressão do gene repórter pode ser controlada por qualquer elemento de resposta que reage à ligação do receptor de glicocorticóide. Genes repórteres adequados são por exemplo, LacZ,

fosfatase alcalina, luciferase de vaga-lume e proteína fluorescente verde.

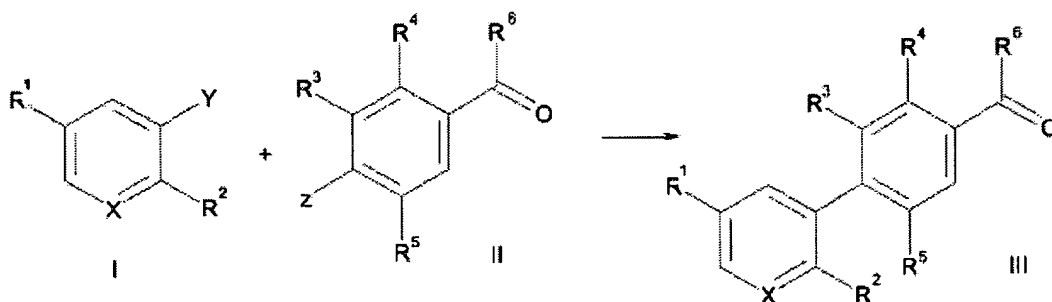
Os compostos de acordo com a invenção podem ligar-se ao receptor de GR com uma afinidade de $< 10^{-6}$ M. Compostos mais preferidos têm afinidade de ligação de $< 10^{-7}$ M e ainda melhor é 10^{-8} M. A pessoa habilitada reconhecerá que valores de EC_{50} desejáveis são dependentes do composto testado. Entretanto, um composto que tem uma EC_{50} mais alta do que mencionado acima, mas é muito seletivo para o receptor de GR, pode ser ainda um composto melhor em virtude de efeitos colaterais reduzidos.

A administração de um composto de acordo com a invenção será muito auxiliada pela fabricação de composições farmacêuticas. A presente invenção portanto também refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a invenção misturado com um excipiente farmacêuticamente aceitável, tal como os únicos descritos em Gennaro *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Edição, Lippincott, Williams e Wilkins, 2000; ver especialmente a parte 5: pharmaceutical manufacturing. Excipientes adequados são feitos disponíveis por exemplo, no Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2^a Edição; Editores A. Wade e P.J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994. As misturas de um composto de acordo com a presente invenção e um excipiente farmacêuticamente aceitável podem ser comprimidas em unidades de dosagem sólidas, tais como tabletes, ou ser processadas em cápsulas ou supositórios. Para fabricar unidades de dosagem por exemplo, tabletes, o uso de aditivos convencionais tais como enchedores, corantes e aglutinantes poliméricos é considerado. Em geral, qualquer aditivo farmacêuticamente aceitável, que não interfere com a função dos compostos ativos, pode ser usado. Enchedores adequados com os quais as composições farmacêuticas podem ser preparadas e administradas incluem lactose, amido, celulose e derivados destes, ou misturas destes usadas em quantidades adequadas. Comumente a via de administração é por entrada oral

ou como supositório retal. Outras vias de administração dos medicamentos compreendendo um composto de acordo com a invenção podem ser para injeção em veias, subcutaneamente ou intra-muscularmente.

Os métodos necessários para sintetizar os compostos da presente invenção são mostrados nos Esquemas abaixo e nos procedimentos fornecidos nos Exemplos. Em cada um dos esquemas os grupos R e X correspondem ao padrão de substituição observado nos Exemplos e na Fórmula I. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando técnicas conhecidas àqueles habilitados no ramo.

Os compostos da presente invenção são preparados por intermédio de vários métodos de ligação cruzada mediada por metal [Suzuki *et al.*, Chem. Rev., 95: 2457, (1995) e Nicolaou *et al.* Angew. Chem. Intl. Edn., 44 (29), 4442-4489 (2005)] onde o reagente I (Y = ácido borônico, éster de boronato, haleto, triflato ou outro parceiro de ligação compatível) e o reagente II (Z = haleto, triflato, ácido borônico, éster de boronato ou outro parceiro de ligação compatível) são ligados para produzir intermediários III contendo biaril carbonila (Esquema 1). Os reagentes da estrutura geral I e II estão comercialmente disponíveis ou prontamente acessíveis por intermédio de vias sintéticas que são bem documentadas na literatura.

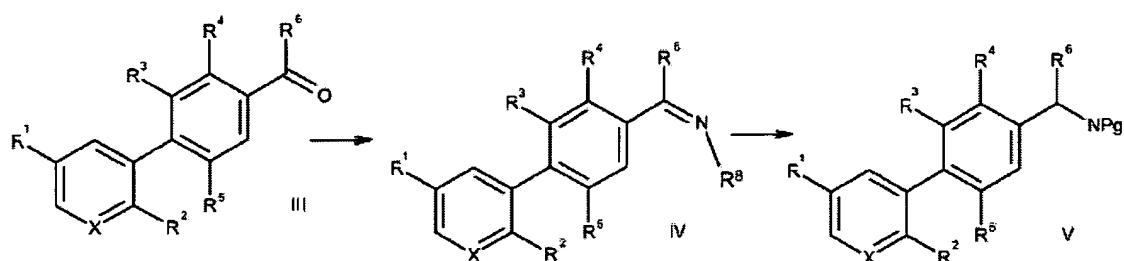


Esquema 1

A reação mencionada acima é tipicamente conduzida reagindo-se um composto de bromo, iodo ou triflato de arila apropriado com um derivado de ácido aril borônico na presença de um catalisador de paládio tal como tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) e uma base em um solvente tal

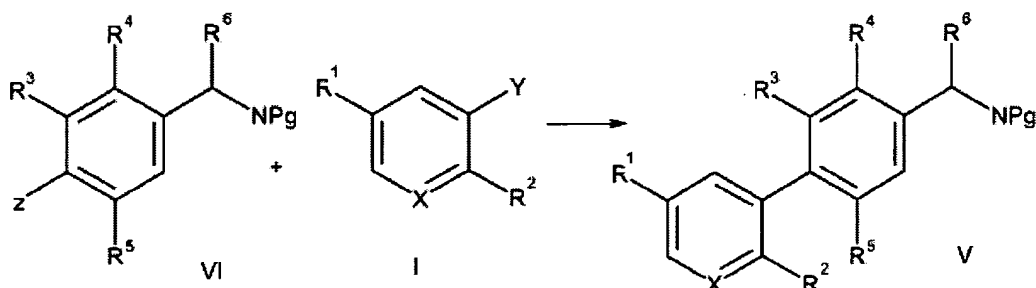
como tolueno ou dimetilformamida.

Derivados de biaril carbonila intermediários III depois são convertidos em derivados de biaril amina V por intermédio de derivados de imina intermediários IV, onde $R^8 = H$, sulfinato de alquila/arila, éter de oxima
5 (Esquema 2). Os reagentes da estrutura geral III, IV e V estão comercialmente disponíveis ou prontamente acessíveis por intermédio de vias sintéticas que são bem documentadas na literatura. [Ellman *et al.*, Acc. Chem. Res., 35, 984-995 (2002)].



Esquema 2

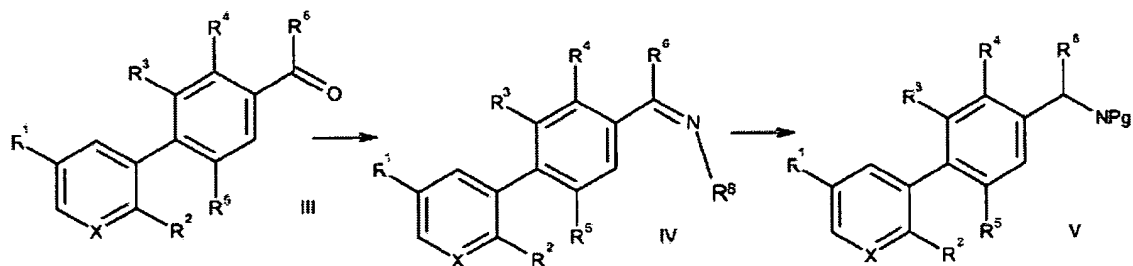
Os compostos da estrutura geral V também podem ser preparados partindo com reagentes da estrutura geral VI e reagentes compatíveis da estrutura geral I, onde Y e Z são como descritos acima (Esquema 3). Em geral os derivados protegidos de nitrogênio da estrutura VI onde, por exemplo, $NPg = NH_2$, $NHBoc$, sulfonamida, ftaloíla, N-sulfonilimida estão comercialmente disponíveis ou prontamente acessíveis
15 por intermédio de vias sintéticas que são bem documentadas na literatura.



Esquema 3

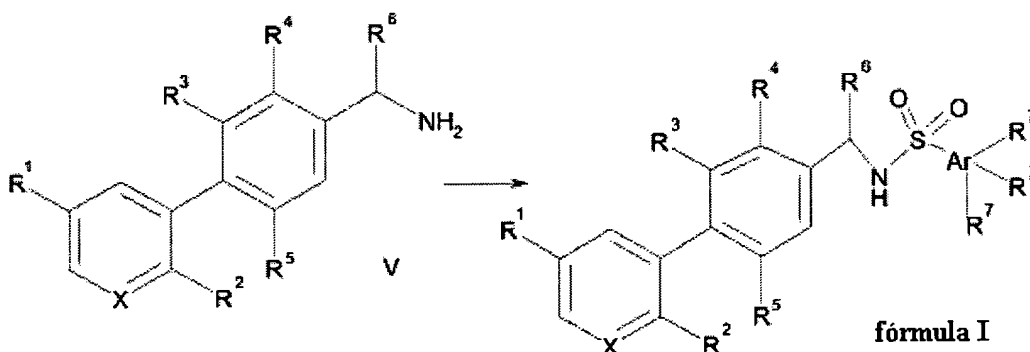
Métodos similares também podem ser usados para a síntese assimétrica de intermediários quirais do tipo V, por exemplo, por intermédio de redução dos derivados de imina quirais do tipo IV onde $R^8 = S(O)^tBu$
20

(enantiômero R ou S) como descrito por Ellman [Ellman *et al.*, Mc. Chem. Res., 35, 984-995 (2002)] (Esquema 4).



Esquema 4

Os compostos da estrutura geral V podem ser convertidos aos compostos da presente invenção com a Fórmula I por reação com reagentes acilantes tais como cloretos de sulfonila ou ésteres de sulfonato ativados (Esquema 5). Os cloretos de sulfonila requeridos ou reagentes de éster de sulfonato ativados estão comercialmente disponíveis ou prontamente acessíveis por intermédio de vias sintéticas que são bem documentadas na literatura.



Esquema 5

A reação mencionada acima é tipicamente conduzida por reação de uma amina V e cloreto de aril sulfonila em um solvente tal como diclorometano e na presença de uma base orgânica tal como trietilamina.

Os procedimentos para sintetizar os compostos da presente invenção também incluem as etapas de análise e purificação que utilizam técnicas tais como cromatografia em coluna, cromatografia cintilante, cromatografia de camada fina (TLC), cromatografia de alta pressão (HPLC), destilação e recristalização. Os compostos podem ser caracterizados usando

técnicas bem conhecidas nas técnicas químicas, incluindo espectroscopia por ressonância magnética nuclear (RMN) de próton (^1H) e carbono-13 (^{13}C), espectroscopia no infravermelho (IR) e ultravioleta (UV), análise elementar, HPLC e espectroscopia de massa (LCMS), rotação específica ($[\alpha]_D$), e ponto de fusão (pf).

Alguns compostos da presente invenção possuem pelo menos uma átomo de carbono estereogênico e portanto podem ser obtidos como enantiômero puro ou diastereômero ou como uma mistura de enantiômeros. Métodos para preparar enantiômeros puros [Ellman *et al.*, Acc. Chem. Res., 35, 984-995 (2002)] e misturas racêmicas são ambos descritos nos exemplos seguintes, como é a cromatografia quiral de uma mistura racêmica para fornecer os enantiômeros constituintes.

Exemplo 1

[1-(5'-cloro-2'-etoxibifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

Uma suspensão de ácido 5-cloro-2-etoxifenilborônico (601 mg, 3,0 mmol), acetato de paládio (II) (33 mg, 0,15 mmol) e (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (295 mg, 1,5 mmol) em água (4 ml) foi aquecida durante 5 min a 200° C em um forno de microondas Smithcreator. A mistura de reação foi diluída com diclorometano e purificada em um coluna SCX de 5 g/20 ml Strata[®] (eluída com amônia 2M em metanol) para fornecer (R)-1-(5'-cloro-2'-etoxibifenil-4-il)-etilamina (341 mg, 1,2 mmol, 82 %). A uma solução de 1-(5'-cloro-2'-etoxibifenil-4-il)-etilamina (30 mg, 0,1 mmol) em diclorometano (0,75 ml) foi adicionado trietilamina (36 mg, 0,35 mmol) e cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonila (30 mg, 0,13 mmol) em diclorometano (0,5 ml). A mistura de reação depois foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h e extinta com ácido acético (200 μl). A purificação por LCMS preparatória e a renovação de solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título (21 mg, 0,04 mmol, 40 %): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-

d6): δ 8,25 (d, 1H), 7,32 -7,37 (m, 3H), 7,21 -7,24 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,26 -1,35 (m, 6H) ppm; MS (ESI) m/z: valor $[M+H]^+$.

Exemplo 2

5 [1-(2'-metóxi-5'-metil-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

Preparado em uma maneira similar ao [1-(5'-cloro-2'-etóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido do ácido (R)-5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico (Exemplo 1) usando ácido 2-metóxi-5-metilfenilborônico e (R)-1-
10 (4-bromofenil)etilamina para fornecer (R)-1-(2'-metóxi-5'-metil-bifenil-4-il)-etilamina que depois foi reagido com cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil. Composto do título: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,25 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,35 (q, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,33
15 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: valor $[M+H]^+$.

Exemplo 3

[1-(2'-trifluorometoxibifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfônico

Uma suspensão de ácido 2-trifluorometoxifenilborônico (0,410
20 g, 2 mmol), acetato de paládio (II) (22,4 mg, 10 μmol) e (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (0,200 g, 1 mmol) em água (4,5 ml) foi aquecida durante 5 min a 200° C em um forno de microondas Smithcreator. Metanol (5 ml) foi adicionado à suspensão resultante e esta depois foi aplicada a uma coluna SCX de 5 g/20 ml Strata[®]. As impurezas foram retiradas por lavagem
25 com metanol (5 x 20 ml) e a amina intermediária depois eluída com amônia 2M em metanol (2 x 20 ml). O solvente foi removido para fornecer (R)-2'-trifluorometóxi-bifenil-4-il)-etilamina como um óleo. Um alíquota deste óleo (11,2 mg, 40 μmol) foi tratada durante a noite com cloreto de 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfonila (80 μmol , 2 equivalentes) em diclorometano

(1 ml) contendo diisopropiletilamina (50 μ L). A reação depois foi extinta pela adição de ácido acético (500 μ L) e o produto desejado isolado por HPLC de fase reversa (ZORBAX SB-C18 PrepHT 21,2 x 100 mm) eluindo com um gradiente linear de acetonitrila/água (0,1 % de TFA). As frações contendo o produto foram depois evaporadas para render o composto do título (13,4 mg) como um vidro claro: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,5 (d, 1H), 7,6 -7,4 (m, 4H), 7,3 (s, 4H), 7,1 (s, 1H), 4,5 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,38 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 492,1 m/z: 492,1 $[\text{M-H}]^-$

Exemplo 4

10 [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-1, 3, 5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

Acetato de paládio (56 mg, 0,25 mmol) foi adicionado a uma mistura do ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborônico (850 mg, 5,0 mmol) e (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (500 mg, 2,5 mmol) em água (20 ml). Esta mistura foi aquecida durante 5 min a 200° C em um forno de microondas Smithcreator e depois diluída com metanol (200 ml). A mistura foi purificada em uma coluna SCX (20 g) usando amônia 2M em metanol para eluir a amina intermediária. A evaporação de solventes sob pressão reduzida forneceu (R)-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-etilamina como uma goma (580 mg, 2,37 mmol, 96,6 %). Trietilamina (41,1 μ L, 0,295 mmol) e cloreto de 1, 3, 5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonila (20,5 mg, 0,0984 mmol) foram adicionados a uma solução de (R)-1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (20 mg, 0,082 mmol) em diclorometano (1 ml) e a solução resultante agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (500 μ L), a camada de diclorometano separada, seca em sulfato de magnésio e o solvente evaporado. A purificação por LCMS preparatória e a renovação de solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título (13,8 mg, 0,033 mmol, 40 %): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37, 7,14 (a/b, 4H), 7,02 -6,87 (m, 3H), 4,68 (m,

15

20

25

1H), 4,48 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,50 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 417 [M+H]⁺.

Exemplo 5

(R)-3,4-Difluoro-N-[1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-

5 benzeno-sulfonamida

Uma mistura de (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (0,10 g, 0,5 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico (0,17 g, 1 mmol), e acetato de paládio (II) (0,011 g, 0,05 mmol) foi aquecida durante 5 min a 200° C em um forno de microondas Smithcreator. A mistura depois foi vertida em uma
10 coluna SCX, lavada com diclorometano/metanol, e a amina intermediária eluída usando amônia 1M em metanol (50 ml). A evaporação dos solventes sob pressão reduzida forneceu (R)-1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina. A uma solução de (R)-1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (0,25 g, 0,1 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado
15 trietilamina (0,025 g, 0,25 mmol) e 2,4 cloreto de difluorofenil-sulfonila (0,043 g, 0,2 mmol). A solução foi agitada durante a noite e depois extinta com ácido acético (0,5 ml). A purificação por LCMS preparatória e a renovação do solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,58 (d, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,30 -6,98 (m, 9H),
20 4,44 (dq 1H), 3,74 (s, 3H), 1,36 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: valor [M+H]⁺.

Exemplo 6

N-(5'-Fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-4-metóxi-benzeno-sulfonamida

A uma solução agitada de 4-hidróxi-3-metoxibenzaldeído (2 g, 14,7 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionado lentamente anidrido de trifluorometanossulfônico (4,5 g, 17,64 mmol) e piridina (1,5 ml, 14,7 mmol)
25 a 0° C sob atmosfera de nitrogênio. A solução foi agitada durante 16 h na temperatura ambiente, pasta fluida de água gelada adicionada e depois extraída com diclorometano. Os extratos combinados foram secos em sulfato

de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 4:1 e o solvente evaporado para fornecer éster 4-formil-2-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (3,5 g) como óleo incolor. A uma solução

5 agitada de éster 4-formil-2-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (3,5 g, 12,3 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) foi adicionado ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico, cloreto de lítio (0,05 g, 1,18 mmol), carbonato de sódio 2M (14 ml) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,22 g, 0,18 mmol). A mistura de reação foi submetida ao refluxo durante

10 5 dias depois concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água, seco em sulfato de sódio e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 5:1 e o solvente evaporado para fornecer 5'-fluoro-2,2'-dimetoxibifenil-4-carbaldeído (2,65 g) como um óleo amarelo.

15 A uma solução agitada de 5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-carbaldeído (2,65 g, 9,16 mmol) em piridina (50 ml) foi adicionado cloridreto de metoxilamina (0,474 g, 10,1 mmol) na temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada durante 16 h. A evaporação seguinte de piridina sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com

20 água e seco em sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente seguida por purificação em uma coluna SCX eluindo com metanol forneceu 5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-carbaldeído-O-metil-oxima (1,05 g) como um óleo. Uma solução agitada de 5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-carbaldeído-O-metil-oxima (0,182 g, 0,63 mmol) e 10 % de paládio em carbono ativado em

25 etanol (10 ml) e cloreto de hidrogênio 2M (5 gotas) foi desgaseificada na temperatura ambiente depois purgada com hidrogênio na pressão atmosférica durante 16 h em um vaso selado. A mistura de reação depois foi filtrada através de dicalite e evaporada. O resíduo foi basificado ao pH 11 com carbonato de sódio aquoso, extraído com diclorometano e seco em sulfato de

sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu C-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-il)-metilamina (0,27 g) como uma goma. A uma solução agitada de C-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-il)-metilamina em diclorometano (5 ml) foi adicionado cloreto de 4-metoxibenzeno sulfonila (0,03 g, 0,12 mmol) e trietilamina (0,034 ml, 0,24 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 16 h. Água foi adicionada e a mistura foi filtrada através de um filtro hidrofóbico, depois submetida à cromatografia cintilante em uma coluna SCX eluindo com metanol. A purificação por LCMS preparatória e a renovação do solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título (0,01 g) como goma: MS (ESI) m/z: 432,3 [M+H]⁺.

Exemplo 7

4-Cloro-N-(2,5'-dimetil-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetil)-benzenossulfonamida

Preparado em uma maneira similar a N-(5'-Fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) partido com éster 4-formil-2-metil-fenílico do ácido trifluorometano-sulfônico e ácido 2-metil-5-metoxifenil borônico. Composto do título: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,78 -7,81 (d, 2H), 7,46 -7,48 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,65 -4,67 (m, 1H), 4,15 -4,2 (d, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,06 (s, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 438,0 [M+Na]⁺.

Exemplo 8

(R)-N-{1-[4-(2-Etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-2-trifluorometóxi-benzeno-sulfonamida

A uma solução de (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (1,0 g, 5 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionado hidrogeno carbonato de sódio (1,26 g, 15,0 mmol) e dicarbonato de di-terc-butila (1,2 g, 5,5 mmol). A mistura de reação foi sonicada durante 4 h. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de

magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(4-bromo-fenil)etil]-carbâmico (1,8 g, 6,0 mmol, 120 %) como um sólido branco. A uma solução de éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(4-bromo-fenil)-etil]carbâmico (0,73 g, 2,4 mmol) em 1,2-dimetoxietano (10 ml) foi adicionado tetrakis (trifenilfosfino) paládio (0,14 g, 0,12 mmol), ácido 2-cloropiridino-3-borônico (0,77 g, 4,9 mmol) e carbonato de sódio 2M. A mistura de reação foi aquecida por refluxo durante 16 h e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 3:1 e o solvente removido sob pressão reduzida para fornecer éster terc-butílico do ácido (R)-{1-[4-(2-cloropiridin-3-il)-fenil]-etil}-carbâmico (0,56 g, 1,7 mmol, 71 %) como um sólido branco-amarelado. Uma mistura de éster terc-butílico do ácido (R)-{1-[4-(2-cloro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-carbâmico (100 mg, 0,3 mmol), etóxido de sódio (61 mg, 0,9 mmol) e tetraidrofurano (5 ml) foi aquecida sob refluxo sob uma atmosfera de argônio durante 16 h. O solvente foi evaporado e o resíduo purificado em uma cromatografia em coluna SCX (eluída com amônia 2M em metanol) para fornecer (R)-1-[4-(2-etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (66 mg, 0,27 mmol, 90 %) como uma goma amarela. A uma solução de (R)-1-[4-(2-etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (13 mg, 0,05 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado trietilamina (17 mg, 0,16 mmol) seguido por cloreto de 2-(trifluorometóxi)benzenossulfonila (17 mg, 0,065 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 16 h e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi absorvido em sulfóxido de dimetila (1 ml) e purificado por LCMS preparatória. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (6 mg, 0,013 mmol, 26 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,42 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,24 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 4,48 (q, 1H), 4,36 (q, 2H), 1,35 (d, 3H), 1,29 (t, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 467 [M+H]⁺.

Exemplo 9

N-(2-Etóxi-2'-metóxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetil)-2-trifluorometóxi-benzeno-sulfonamida

Preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) partido com éster 4-formil-2-etóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico e ácido 2-metil-5-metoxifenil borônico. Composto do título: MS (ESI) m/z: 500,0 [M+H]⁺.

Exemplo 10

[1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dimetil-furan-3-sulfônico

Trietilamina (41,1 µl, 0,295 mmol) depois cloreto de 2, 5-dimetil-3-furansulfonila (19,1 mg, 0,0982 mmol) foram adicionados a uma solução de 1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (20 mg, 0,082 mmol) em diclorometano (1 ml) e a solução resultante agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada (500 µl) e a fase orgânica separada, seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado. O produto bruto foi purificado por LCMS preparatória. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (3,9 mg, 0,0097 mmol, 11,8 %). ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7,40, 7,23 (a/b, 4H), 7,05 -6,88 (m, 3H), 5,99 (s, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,52 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 426 [M+Na]⁺.

Exemplo 11

[1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

Preparado em uma maneira similar a [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dimetil-furan-3-sulfônico (Exemplo 10) partido com cloreto de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonila e

1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina. Composto do título: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7,40, 7,16 (a/b, 4H), 7,05 -6,88 (m, 3H), 4,89 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 3,80 (s, 3H) 3,72 (s, 3H), 1,52 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

5 Exemplo 12

[1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dicloro-tiofeno-3-sulfônico

Preparado em uma maneira similar a [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dimetil-furan-3-sulfônico (Exemplo 10) partido com cloreto de 2, 5-dicloro-3-tiofenossulfonila e 1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina. Composto do título: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7,40, 7,18 (a/b, 4H), 7,05 -6,88 (m, 4H), 5,05 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,54 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 482 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Exemplo 13

15 [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

Preparado em uma maneira similar a [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dimetil-furan-3-sulfônico (Exemplo 10) partido com cloreto de 1, 3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonila e 1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina. Composto do título: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7,41, 7,20 (a/b, 4H), 7,39 (s, 1H), 7,05 -6,88 (m, 3H), 4,70 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,52 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 14

25 {1-[4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido (R)-4-bromo-tiofeno-3-sulfônico

Solução de carbonato de sódio aquosa 2M (3,25 ml, 6,50 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido 2-metoxipiridino-3-borônico (994 mg, 6,50 mmol), éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(4-

bromo-fenil)-etil]-carbâmico (650 mg, 2,16 mmol) e tetrakis(trifenil-fosfino) paládio (0) (125 mg, 0,108 mmol) em 1,2 dimetoxietano (27 ml). A mistura foi aquecida a 95° C durante 16 h sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada duas vezes com salmoura, seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado. A goma resultante foi submetida à cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/diclorometano e o solvente evaporado para fornecer éster terc-butílico do ácido (R)-{1-[4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-carbâmico (593 mg, 1,71 mmol, 83,5 %) como um sólido cristalino. Ácido trifluoroacético (6,45 ml, 86,8 mmol) foi adicionado às gotas a uma solução de éster terc-butílico do ácido (R)-{1-[4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]etil}-carbâmico (645 mg, 1,97 mmol) em diclorometano (6,45 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio a 0° C. Depois de agitar durante 1 h a 0° C o solvente foi evaporado. Metanol (20 ml) foi adicionado e a mistura adicionada a uma coluna SCX de 5 g/20 ml Strata®. A amina intermediária foi eluída com amônia 2M em metanol. O solvente foi evaporado para fornecer (R)-1-[4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]etilamina como uma goma (425 mg, 1,86 mmol, 94,6 %). O composto do título depois foi preparado em uma maneira similar a [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dimetil-furan-3-sulfônico (Exemplo 10) usando cloreto de 4-bromo-3-tiofenossulfonila e 1-[4-(2-Metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina. Composto do título: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 8,17 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,41, 7,20 (a/b, 4H), 7,38 (m, 1H), 6,99 -6,92 (m, 2H), 5,27 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,54 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 453 [M+H]⁺.

Exemplo 15

N-[2,2,2-Trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-2-trifluoro-metoxibenzenossulfonamida

A uma solução de 4-bromobenzaldeído (3,06 g, 16,5 mmol) em tolueno (60 ml) foi adicionado ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico (3,10 g, 18,2 mmol), solução de carbonato de sódio 2M (16,5 ml) e

tetrakis(trifenilfosfino)paládio (0) (1 g, 0,86 mmol). A solução foi submetida ao refluxo durante 48 h depois esfriada à temperatura ambiente, lavada com água, salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu um resíduo que foi submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com 1:1 acetato de etila/heptano. A evaporação do solvente forneceu 5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-carbaldeído (2,63 g) como um sólido cristalino. A uma solução de 5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-carbaldeído (1,5 g, 6,9 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionado tetraisopropóxido de titânio (10 ml) e (±)-terc-butil sulfinamina. A solução foi agitada durante 48 h depois vertida em salmoura e diclorometano adicionado com agitação. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado. Heptano foi adicionado ao óleo que induziu cristalização e forneceu 5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetileno amida do ácido 2-metil-propano sulfinico (1,85 g) como um sólido branco. A uma solução de 5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetileno amida do ácido 2-metil-propano sulfinico (1 g, 3 mmol) e difluorotrifenílsilicato de tetrabutyl amônio (1,8 g, 3,3 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) a -55° C foi adicionado trifluorometiltrimetilsilano com agitação. A mistura de reação foi mantida abaixo de -40° C durante 3 h depois aquecida a -10° C durante 1 h. A mistura de reação foi esfriada a -30° C depois extinta com solução de cloreto de amônio saturada e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio anidro, evaporada a um volume baixo e heptano adicionado. O [2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 2-metil-propano sulfinico cristalino (0,75 g) foi coletado por filtração. A uma solução de [2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 2-metil-propano sulfinico (0,73 g, 1,8 mmol) em metanol (10 ml) na temperatura ambiente foi adicionado uma solução de cloreto de hidrogênio 1M em éter com agitação. A mistura de reação foi agitada durante 2 h, depois o solvente foi evaporado e éter adicionado. O

cloridreto de 2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina cristalino (0,38 g) foi coletado por filtração. A uma solução de cloridreto de 2,2,2-trifluoro-1-(5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-etilamina (60 mg, 0,15 mmol) em piridina (3 ml) foi adicionado cloreto de 2-trifluorometoxifenil sulfonila com agitação. A reação foi agitada durante 3 dias a 100° C depois esfriada até a temperatura ambiente e cloreto de hidrogênio 5M e diclorometano adicionados. A camada orgânica foi separada e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/diclorometano 1:1 e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (29 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,58 -7,41 (m, 4H), 7,27 -7,11 (m, 3H), 7,04 -6,90 (m, 3H), 5,51 (d, 1H), 5,00 (app quin, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 546 [M+Na]⁺.

Exemplo 16

N-(5'-Fluoro-3,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-4-trifluorometoxibenzeno-sulfonamida

Uma mistura de 2-metóxi-4-hidroxibenzaldeído (0,304 g, 2,0 mmol), N-fenil-bis(trifluorometano) sulfonamida (0,714 g, 2,0 mmol) e carbonato de potássio (0,814 g, 6 mmol) em tetraidrofurano (3,0 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 6 min. Ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico (0,680 g, 4 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)-paládio (0) (0,05 g, 0,04 mmol) e dimetilformamida (1 ml) foram depois adicionados e a mistura aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 10 min. Acetato de etila foi adicionado e a solução lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 7:3. A evaporação do solvente forneceu 5'-fluoro-3-2'-dimetóxi-bifenil-4-carbaldeído (0,457 g) como um sólido. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-

ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) usando 5'-fluoro-3-
2'-dimetóxi-bifenil-4-carbaldeído em vez de 5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-
bifenil-4-carbaldeído para fornecer C-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-bifenil-4-
il)-metilamina e cloreto de 4-trifluorometoxibenzeno sulfonila em vez de
5 cloreto de 4-metoxibenzeno sulfonila. Composto do título: MS (ESI) m/z:
486,4 $[M+H]^+$.

Exemplo 17

N-(5'-Fluoro-3,2'-dimetóxi-bifenil-4ilmetil)-4-fluoro-
benzeno-sulfonamida

10 Preparado em uma maneira similar a N-(5'-Fluoro-3,2'-
dimetóxi-bifenil-4ilmetil)-4-trifluorometóxi-benzenossulfonamida (Exemplo
16) partido com cloreto de 4-fluorobenzeno sulfonila e C-(5'-fluoro-3,2'-
dimetóxi-bifenil-4-il)-metilamina. Composto do título: 1H RMN (400MHz,
CDCl₃): 7,7 -7,8 (m, 2H), 7,0 -7,1 (m, 2H), 6,85 -7,15 (m, 6H), 5,06 -5,15 (m,
15 1H), 4,21 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 442,0
 $[M+Na]^+$.

Exemplo 18

3,4-Difluoro-N-(2'-metóxi-bifenil-4-ilmetil)-
benzenossulfonamida

20 2'-Metóxi-bifenil-4-carbaldeído-O-metil-oxima foi preparado
em uma maneira similar a 5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-carbaldeído-O-
metil-oxima (Exemplo 6) usando 2'-metóxi-bifenil-4-carbaldeído. C-(2'-
Metóxi-bifenil-4-il)-metilamina depois foi preparado em uma maneira similar
a C-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-il)-metilamina (Exemplo 6) usando 2'-
25 metóxi-bifenil-4-carbaldeído-O-metil-oxima. O composto do título foi
preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-
ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) usando C-(2'-metóxi-
bifenil-4-il)-metilamina e cloreto de 3,4-difluorobenzeno-sulfonila. MS (ESI)
m/z: 388,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 19

(R)-N-{1-[3-Metóxi-4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-2-trifluorometóxi-benzenossulfonamida

Uma mistura de acetovanilona (0,332 g, 2,0 mmol), N-fenil-
 5 bis(trifluorometanossulfonimida) (710 mg, 2,0 mmol), carbonato de potássio (830 mg, 6,0 mmol) e tetraidrofurano (3,0 ml) foi aquecida até 120° C durante 6 min em um forno de microondas. Ácido 2-metoxipiridino-3-borônico (611 mg, 4 mmol), tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (115 mg, 100 µmol), N-metilpirrolidinona (1 ml) foram depois adicionados e a mistura aquecida no
 10 microondas a 120° C durante 10 min. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A fase orgânica foi separada e lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado para fornecer 1-[3-metóxi-4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etanona em rendimento
 15 quantitativo. Aminação redutiva com acetato de amônio (20 equivalentes) em metanol (50 ml) contendo cianoboroidreto de sódio (1 equivalente) seguido por processamento aquoso com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extração em acetato de etila forneceu, depois que o solvente foi evaporado 1-[3-metóxi-4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina. A 1-[3-metóxi-4-(2-
 20 metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina foi adicionado cloreto de 2-trifluorometóxi-benzenossulfonila (1 equivalente) em diclorometano, diisopropiletilamina (4 equivalentes) e a mistura durante a noite. O produto racêmico foi isolado por HPLC de fase normal em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila e o solvente evaporado para fornecer um sólido
 25 oleoso claro (72 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,3 -7,2 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,75 -6,65 (m, 2H), 5,0 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,51 (d, 3H) ppm, MS (ESI) m/z: 483,3 [M+1]⁺. O racemato foi resolvido por HPLC quiral (QUIRALPAK-AS, eluindo com isoexano/etanol 9:1) para

fornecer o composto do título (11 mg) e seu enantiômero (11) mg.

Exemplo 20

(5'-fluoro-2,2'-dimetoxibifenil-4-ilmetil)-amida do ácido 1-metil-3-tri-fluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

5 Preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) usando cloreto de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonila em vez de cloreto de 4-metoxibenzeno sulfonila. Composto do título: MS (ESI) m/z: 474,0 [M+H]⁺.

10 Exemplo 21

(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-amida do ácido 4-bromo-tiofeno-3-sulfônico

Preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) usando cloreto de 1-bromotiofeno-4-sulfonila em vez de cloreto de 4-metoxibenzeno sulfonila. Composto do título: MS (ESI) m/z: 488,1 [M+H]⁺.

Exemplo 22

N-(2-Benzilóxi-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetil)-2-trifluorometóxi-benzenossulfonamida

20 A uma solução agitada de 3-hidróxi-4-iodobenzaldeído (4,0 g, 16,2 mmol) em acetona (50 ml) foi adicionado brometo de benzila (276 g, 16,2 mmol) e carbonato de potássio (2,23 g, 16,2 mmol). A mistura de reação foi aquecida sob refluxo durante 16 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e seco em

25 sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado para fornecer 3-benzilóxi-4-iodobenzaldeído (5,1 g) como óleo laranja. Uma mistura de 3-benzilóxi-4-iodobenzaldeído (1,05 g, 3,24 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico (1,12 g 6,6 mmol), carbonato de potássio (1,22 g, 8,8 mmol) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,40 g, 0,35 mmol) em

tetraidrofurano (12,0 ml) e dimetilformamida (4 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 30 min. A mistura de reação foi diluída com éter dietílico, lavada com hidróxido de sódio 2M e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo

5 submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 5:1 para fornecer 2-benzilóxi-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-carbaldeído. A uma solução agitada de 2-benzilóxi-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-carbaldeído (0,50 g, 1,5 mmol) foi adicionado 2-metil-2-propano sulfinamida (0,183 g, 1,51 mmol) e isopropóxido de

10 titânio (IV) (3 ml, 7,5 mmol) em tetraidrofurano (10 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante 16 h. Salmoura foi adicionada à mistura de reação que depois foi filtrada através de dicalite e extraída com diclorometano O extrato foi seco em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo

15 submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 8:2 para fornecer 2-benzilóxi-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetileno amida do ácido 2-metil-propano-2-sulfinínico (0,3 g). A uma solução agitada de 2-benzilóxi-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetileno amida do ácido 2-metil-propano-2-sulfinínico (0,3 g, 0,7

20 mmol) em diclorometano (20 ml) foi adicionado hidreto de diisobutilalumínio (1M em tetraidrofurano, 6 ml, 4,2 mmol) a -78° C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação aquecida até a temperatura ambiente durante 16 h. L-tartrato de potássio sódio tetraidratado foi adicionado e a mistura agitada durante 30 min depois extraída com

25 acetato de etila. O extrato foi lavado com água, seco em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado para fornecer (2-benzilóxi-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetileno) amida do ácido 2-metil-propano-2-sulfinínico (0,250 g). A uma solução agitada de (2-benzilóxi-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-ilmetileno) amida do ácido 2-metilpropano-2-sulfinínico

(0,25 g, 0,57 mmol) em metanol (5 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio (1M em éter dietílico). A solução foi deixada agitar na temperatura ambiente durante 10 min e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e purificado em uma coluna SCX (eluído com amônia 2M em metanol) para fornecer C-(2-Benzilóxi-5'-metóxi-bifenil-4-il)-metilamina (0,12 g). O composto do título depois foi preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) usando C-(2-benzilóxi-5'-metóxi-bifenil-4-il)-metilamina e cloreto de 2-trifluorometoxibenzeno sulfonila. MS (ESI) m/z: 562,2 [M+H]⁺.

Exemplo 23

(R)-4-Bromo-2-trifluorometóxi-N-[1-(2'-trifluorometóxi-bifenil-4il)-etil]-benzenossulfonamida

Preparado em uma maneira similar a [1-(2'-trifluorometóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfônico (Exemplo 3) usando cloreto de 4-bromo-2-trifluoro-metoxibenzeno sulfonila em vez de cloreto de 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-sulfonila. Composto do título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,65 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,55 -7,4 (m, 5H), 7,25 (s, 4H), 4,5 (m, 1H), 1,38 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 584,0 [M-H]⁻.

Exemplo 24

[1-(5'-Fluoro-2'-metóxi-2,6-dimetil-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfônico

1-(5'-Fluoro-2'-metóxi-2,6-dimetil-bifenil-4-il)-etilamina foi preparado em uma maneira similar a 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (Exemplo 34) usando 3,5-dimetil-4-hidroxiacetofenona em vez de 3'-alil-4'-hidroxiacetofenona. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a N-[1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-3,4-difluoro-benzenossulfonamida (Exemplo 34) usando 1-(5'-fluoro-2'-metoxi-

2,6-dimetil-bifenil-4-il)-etilamina e cloreto de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonila. MS (ESI) m/z: 433,3 [M+H]⁺.

Exemplo 25

5 [1-(5'-Cloro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-3,4-difluoro-benzenossulfônico

(R)-1-(5'-Cloro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina foi preparado em uma maneira similar a (R)-1-[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]etilamina (Exemplo 39) partindo do ácido (R)-[1-(4-bromofenil)-etil]-carbâmico e ácido 5-cloro-2-metoxifenilborônico. O composto do título foi
10 preparado em uma maneira similar a 1-{[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]etil}-amida do ácido (R)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico (Exemplo 39) usando (R)-1-(5'-cloro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina e cloreto de 3,4-difluorobenzenossulfonila. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,52 - 7,42 (m, 2H), 7,35 -7,08 (m, 7H), 6,90 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,60 (q, 1H),
15 3,79 (s, 3H), 1,51 (d, 3H) ppm.

Exemplo 26

{1-[4-(2-difluorometoxipiridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido (R)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

Uma mistura de (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (3,12 g, 15,6
20 mmol), anidrido ftálico (2,31 g, 15,6 mmol) e dimetilformamida (20 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 210° C durante 20 min. A mistura de reação depois foi dividida entre éter dietílico e água, e a fase orgânica lavada com salmoura. O solvente foi evaporado para fornecer (R)-2-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-isoindol-1,3-diona (3,44 g, 10,4 mmol, 67 %). Uma mistura de
25 ácido 2-metoxipiridino-3-borônico (4,0 g, 26 mmol), (R)-2-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-isoindol-1,3-diona (2,88 g, 8,7 mmol), tetrakis-(trifenilfosfino)paládio (0) (0,5 g, 0,44 mmol), 1,2-dimetoxietano (50 ml) e carbonato de sódio aquoso 2M (14,4 ml, 28,8 mmol) foi aquecida em um forno de microondas a 150° C durante 15 min. A mistura de reação foi

dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 6:1 para fornecer (R)-2-{1-[4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-isoindol-1,3-diona (1,38 g, 3,9 mmol, 45 %). Uma mistura de (R)-2-{1-[4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-isoindol-1,3-diona (1,38 g, 3,9 mmol) e piridina.cloreto de hidrogênio (4,45 g, 3,9 mmol) foi aquecida em um forno de microondas a 210° C durante 10 min. A mistura de reação depois foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado para fornecer (R)-2-{1-[4-(2-hidróxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}isoindol-1,3-diona (1,38 g, 4,0 mmol, 103 %). A uma solução de (R)-2-{1-[4-(2-hidróxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}isoindol-1,3-diona (1,20 g, 3,5 mmol) em dimetilformamida (30 ml) foi adicionado carbonato cézio (1,93 g, 7,7 mmol) e acetato de clorodifluorometila (1,11 g, 7,7 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 120° C durante 4 h sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi dividida entre éter dietílico e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 3:1 para fornecer (R)-2-{1-[4-(2-difluorometóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-isoindol-1,3-diona (136 mg, 0,34 mmol, 10 %). Uma mistura de (R)-2-{1-[4-(2-difluorometóxi-piridin-3-il)-fenil]etil}-isoindol-1,3-diona (220 mg, 0,34 mmol), hidrato de hidrazina (136 mg, 0,34 mmol) e metanol (5,3 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h sob atmosfera de nitrogênio. O solvente foi evaporado e diclorometano (5 ml) adicionado. O sólido foi separado por filtração e o solvente foi evaporado dos filtrados. O resíduo foi purificado em uma coluna SCX (eluído com amônia 2M em metanol) para fornecer (R)-1-[4-(2-difluorometóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (72 mg, 0,27 mmol, 79 %). A uma solução de (R)-1-[4-(2-difluorometóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (35 mg, 0,13 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado trietilamina (41 mg, 0,40 mmol) e o

cloreto de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonila (39 mg, 0,16 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 16 horas depois o solvente evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em gel de sílica (eluindo com heptano/acetato de etila 1:1) para fornecer o composto do título (29 mg, 0,06 mmol, 46 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,19 -7,25 (m, 3H), 5,11 (bd, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,51 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 477,1 [M+H]⁺.

Exemplo 27

10 [1-(2'-trifluorometoxibifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-1-difluorometil-3-metil-1H-pirazol-4-sulfônico

Acetato de paládio (34 mg, 0,150 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido 2-(trifluorometóxi)fenilborônico (773 mg, 3,75 mmol) e (R)-(+)-1-(4-bromofenil)etilamina (300 mg, 1,50 mmol) em água (12 ml). Esta
 15 mistura foi aquecida em um forno de microondas a 150° C durante 10 min, depois diluída com metanol (200 ml) e purificada em uma coluna SCX (eluída com amônia 2M em metanol) para fornecer (R)-1-(2-trifluorometóxi-bifenil-4-il)-etilamina (345 mg, 1,23 mmol, 81,9 %) como uma goma. O composto do título depois foi preparado em uma maneira similar a [1-(5'-fluoro-2-
 20 metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dimetil-furan-3-sulfônico (Exemplo 10) usando cloreto de 1-difluorometil-3-metilpirazol-4-sulfonila e (R)-1-(2-trifluorometóxi-bifenil-4-il)-etilamina. Composto do título: ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H), 7,42 -7,16 (m, 8 h), 6,97 (s, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,56 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 476
 25 [M+H]⁺.

Exemplo 28

[1-(2'-trifluorometóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-1-difluorometil-3, 5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

Preparado em uma maneira similar a [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-

bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-2,5-dimetil-furan-3-sulfônico (Exemplo 10) partido com cloreto de 1-difluorometil-3, 5-dimetilpirazol-4-sulfonila e 1-(2'-trifluorometóxi-bifenil-4-il)-etilamina. Composto do título: ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7,43 -7,11 (m, 8 h), 6,99 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (d, 3H), ppm; MS (ESI) m/z: 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 29

2-Cloro-N-[1-(3-cloro-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-4-cianobenzenossulfonamida

10 A uma solução agitada de 4-bromo-2-cloro-acetofenona (4,66 g, 20 mmol) em metanol (50 ml) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado acetato de amônio (29 g, 0,4 mol) e cianoboroidreto de sódio (1,21 g, 20 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 10 dias. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre diclorometano e
15 solução de carbonato de sódio aquosa. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico e tratado com cloreto de hidrogênio 2M em éter dietílico O precipitado resultante foi filtrado e seco para fornecer cloridreto de 1-(4-bromo-2-cloro-fenil)-etilamina (3,2 g). Uma mistura de cloridreto de 1-(4-bromo-2-cloro-
20 fenil)-etilamina (0,25 g, 1,07 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico (0,364 g, 2,14 mmol), acetato de paládio (0,005 g, 0,021 mmol) em água (4 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 190° C durante 4 min. A mistura foi adicionada a uma coluna SCX (eluída com diclorometano/metanol 1:1 depois 10 % de amônia/metanol 7M) e solvente evaporado para fornecer
25 1-(3-cloro-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (0,266 g). O composto do título foi preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-4-metóxi-benzeno-sulfonamida (Exemplo 6) usando 1-(3-cloro-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-etilamina e cloreto de 2-cloro-4-cianobenzeno sulfonila em vez de cloreto de 4-metoxibenzeno sulfonila: ^1H

RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,1 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,3 (d, 2H), 7,2 (m, 1H), 7 - 7,18 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,4 (d, 3H) ppm. MS (ESI) m/z: valor $[M+H]^+$.

Exemplo 30

5 [1-(3,5'-difluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

1-(3,5'-Difluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina foi preparado em uma maneira similar a 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (Exemplo 34) usando 4'-bromo-2'fluoroacetofenona para
 10 fornecer 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-etilamina. A uma solução de 1-(3,5'-difluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (20,0 mg, 0,08 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado trietilamina (8,1 mg, 0,08 mmol) e cloreto de 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfonila (14,2 mg, 0,06 mmol). A solução foi agitada durante a noite depois o solvente evaporado e o
 15 resíduo purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com diclorometano. A evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título (20 mg), 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (s, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,76 (dq, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) ppm; MS
 20 (ESI) m/z: 498,3 $[M+Na]^+$.

Exemplo 31

N-[1-(5'-Cloro-3-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-3,4-difluorobenzenossulfonamida

1-(5'-Cloro-3-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina foi
 25 preparado em uma maneira similar a 1-(2-alil)-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (Exemplo 34) usando 1-(4-bromo-2-cloro-fenil)-etilamina em vez de 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-etilamina e ácido 5-cloro-2-metoxifenil borônico em vez de ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a [1-(3,5'-difluoro-2'-metóxi-

bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico (Exemplo 30) usando 1-(5'-cloro-3-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina e cloreto de 3,4-difluorofenil sulfonila em vez de cloreto de 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfonila, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 - 7,41 (m, 2H), 7,28 (q, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 -6,99 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,73 (dq, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,55 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 478,0 [M+Na]⁺.

Exemplo 32

(R)-N-(1-[4-(2-Cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-etil}-3,4-difluorobenzeno-sulfonamida

A uma solução de (R)-2-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-isoindol-1,3-diona (1,19 g, 3,6 mmol) (Exemplo 26) em 1,2-dimetoxietano (3 ml) foi adicionado ácido 2-cloro-5-fluoropiridino-3-borônico (0,95 g, 5,4 mmol), tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,21 g, 0,2 mmol) e carbonato de sódio aquoso 2M (3,2 ml, 6,4 mmol). A mistura de reação foi aquecida em um forno de microondas a 150° C durante 10 min e o solvente evaporado. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado em gel de sílica gel eluindo com heptano/acetato de etila para fornecer (R)-2-{1-[4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-fenil]etil}isoindol-1,3-diona (0,62 g, 1,6 mmol, 44 %) como um vidro claro. A uma solução de (R)-2-[1-(4-bromo-fenil)-etil]isoindol-1,3-diona (0,16 g, 0,4 mmol) em metanol (4 ml) foi adicionado hidrato de hidrazina (0,43 g, 8,6 mmol). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante 18 h e depois concentrada sob pressão reduzida. Diclorometano foi adicionado e o precipitado branco resultante separado por filtração. O solvente foi evaporado para fornecer 1-[4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (0,11 g, 0,4 mmol, 100 %) como uma goma amarela. A uma solução de (R)-1-[4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (26 mg, 0,1 mmol) em diclorometano (1 ml) foi

adicionado trietilamina (31,6 mg, 0,31 mmol) seguido por cloreto de 3,4-difluorobenzenossulfonila (28,7 mg, 0,14 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 64 h na temperatura ambiente e o solvente evaporado. O produto bruto foi absorvido em sulfóxido de dimetila (1 ml) e purificado por LCMS preparatória. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (6,7 mg, 0,04 mmol, 38 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₅): δ 8,48 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,45 -7,60 (m, 3H), 7,27 - 7,34 (m, 4H), 4,50 (q, 1H), 1,33 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 427 [M+H]⁺.

Exemplo 33

10 [1-(5'-fluoro-2'-metóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfônico

1-(2-Alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etanona O-metil-oxima foi preparado em uma maneira similar a 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona O-metil-oxima (Exemplo 35) usando 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etanona em vez de 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona. 1-(5-Fluoro-2'-metóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etilamina foi preparado em uma maneira similar a 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etilamina (Exemplo 35) usando 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etanona O-metil-oxima em vez de 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona O-metil-oxima. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a N-[1-(2-Alil-5'-

25 fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-3,4-difluorobenzenossulfonamida (Exemplo 34) usando 1-(5'-fluoro-2'-metóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etilamina e cloreto de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonila. MS (ESI) m/z: 447,1 [M+H]⁺.

Exemplo 34

N-[1-(2-Alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-3,4-difluorobenzeno-sulfonamida

Uma mistura de 3'-alil-4'-hidroxiacetofenona (0,352 g, 2,0

mmol), N-fenil-bis(trifluorometano)sulfonimida) (0,710 g, 2,0 mmol) e carbonato de potássio (0,830 g, 6,0 mmol) em tetraidrofurano (3,0 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 10 min. A mistura resultante foi tratada com ácido 5-fluoro-2-metoxifenil borônico (0,680 g, 0,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,060 g, 0,05 mmol) e dimetilformamida (1,0 ml) e aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 10 min. A mistura foi dividida entre acetato de etila e solução de carbonato de sódio aquosa diluída. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 9:1. A evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etanona. Uma solução de 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-4-il)-etanona (0,319 g, 1,1 mmol), cianoboroidreto de sódio (0,140 g, 2,2 mmol) e acetato de amônio (1,7 g, 22 mmol) foi agitada sob nitrogênio na temperatura ambiente durante 72 h, evaporada à secura sob pressão reduzida e dividida entre diclorometano e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com acetato de etila/amônia 2M 98:2 em metanol. A evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina. A uma solução de 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina (19,0 mg, 0,07 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado trietilamina (6,7 mg, 0,07 mmol) e cloreto de 3,4-difluorofenil sulfonila (14,2 mg, 0,06 mmol). A solução foi agitada durante a noite e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com diclorometano. A evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52 -7,42 (m, 2H), 7,13 (q, 1H), 7,04 -6,90 (m, 4H), 6,88 -6,83 (m, 1H), 6,77 (q, 1H), 5,67 (dt, 1H), 4,99 -4,82 (m, 3H),

4,57 (dq, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,09 (br s, 2H), 1,51 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: valor $[M+H]^+$.

Exemplo 35

[1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propilbifenil-4-il)-etil]-amida do
5 ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfônico

1-(5'-Fluoro-3-hidróxi-2'-metóxi-2-propil-bifenil-4-il)-
etanona foi preparado em uma maneira similar a 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-
metóxi-bifenil-4-il)-etanona (Exemplo 34) usando 2',4'-diidróxi-3'-propil-
acetofenona em vez de 3'-alil-4'-hidroxiacetofenona. Uma mistura de 1-(5'-
10 fluoro-3-hidróxi-2'-metóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona (0,60 g, 2,0 mmol),
iodeto de metila (0,62 ml, 10,0 mmol) e carbonato de potássio (0,83 g, 6,0
mmol) em acetona (20 ml) foi submetida ao refluxo durante 6 h. O solvente
foi evaporado e o resíduo dividido entre acetato de etila e solução de
hidróxido de sódio aquosa diluída. A fase orgânica foi lavada com água, seca
15 em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado
por cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de
etila 9:1. A evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu 1-(5'-
fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona. Uma solução de 1-(5'-
fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona (0,420 g, 1,3 mmol) e
20 cloridreto de metilidroxilamina (0,125 g, 1,5 mmol) em piridina (4,0 ml) foi
deixada repousar na temperatura ambiente durante 12 h. O solvente foi
evaporado e o resíduo dividido entre diclorometano e água. A fase orgânica
foi lavada com água, seca em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado
para fornecer 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona O-
25 metil-oxima como uma mistura de regioisômeros. Uma solução de 1-(5'-
fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona O-metil-oxima (0,450 g
1,3 mmol) em tetraidrofurano (40 ml), foi tratada com solução de
borano.tetraidrofurano 1M (7,8 ml, 7,8 mmol) e aquecida sob refluxo durante
2 h. A solução foi evaporada à securo, o resíduo tratado com ácido clorídrico

aquoso 2M (30ml) e a solução resultante foi aquecida sob refluxo durante 3 h, deixada esfriar durante a noite, lavada com diclorometano, basificado com solução de hidróxido de sódio aquosa concentrada e extraída em diclorometano. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo purificado por cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com acetato de etila/amônia 2M 98:2 em metanol. A evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etilamina. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a N-[1-(2-Alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-3,4-difluorobenzenossulfonamida (Exemplo 34) usando 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etilamina e cloreto de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonila. MS (ESI) m/z: 477,1 [M+H]⁺.

Exemplo 36

[1-(5'-cloro-2'-metoxibifenil-4-il)-etil]-amida do ácido (R)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

Preparado em uma maneira similar a 1-{[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido (R)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico (Exemplo 39) usando (R)-1-(5'-cloro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina em vez de (R)-1-[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]-etilamina. Composto do título: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 - 7,14 (m, 7H), 6,90 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,60 (dq, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,51 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: valor [M+H]⁺.

Exemplo 37

{1-[4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

Uma mistura de 3-bromo-5-fluoro-2-metóxi-piridina (1,0 g, 4,9 mmol), ácido 4-acetilfenilborônico (1,59 g, 9,7 mmol), tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,28 g, 0,24 mmol), solução de carbonato de sódio aquosa 2M (2,4 ml) e 1,2-dimetoxietano (5 ml) foi aquecida em um

forno de microondas a 150° C durante 20 min. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 3:1 para fornecer 1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etanona (1,0 g, 4,0 mmol, 82 %). 1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etanona (1,0 g, 4,1 mmol) foi tratado com boroidreto de sódio (4,0 eq) em tetraidrofurano e diclorometano na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado para fornecer 1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]etanol (0,51 g, 2,1 mmol, 51 %). A uma solução 1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etanol (0,5 g, 2,0 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionado trifenilfosfino (0,63 g, 2,4 mmol) e ftalimida (0,35 g, 2,4 mmol). A reação foi esfriada a abaixo de 5° C antes de adicionar dietilazodicarboxilato (0,42 g, 2,4 mmol) em uma maneira às gotas mantendo a temperatura abaixo de 5° C. A mistura de reação foi agitada durante 24 h na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em gel de sílica para fornecer 2-{1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-isoindol-1,3-diona (0,31 g, 0,82 mmol, 41 %). A uma solução de 2-{1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-isoindol-1,3-diona (0,31 g, 0,8 mmol) em dioxano/metanol (1:1, 10 ml) foi adicionado hidrato de hidrazina (0,83 g, 46,5 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 24 h. O solvente foi evaporado e diclorometano adicionado. O sólido branco resultante foi separado por filtração e seco para fornecer 1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]etilamina (0,21 g, 0,8 mmol, 100 %) como um óleo claro. A uma solução de 1-[4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (0,1 g, 0,4 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado trietilamina (123 mg, 1,2 mmol) e cloreto de 1-metil-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonila (111 mg, 0,5 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 16 h e extinta com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica para fornecer o composto do título (42 mg, 0,1 mmol, 25 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,60 (q, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,50 (b, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 459,3 [M+H]⁺.

Exemplo 38

10 4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-trifluorometóxi-benzilamida do ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

A 4-hidróxi-3-trifluorometóxi-benzilaldeído (1,0 g, 4,85 mmol) em piridina seca (4 ml) a 0° C foi adicionado lentamente anidrido trifluorometano sulfônico mantendo a reação temperatura a 0° C. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e deixada agitar durante 1 h. A mistura de reação foi extinta com água (50 ml) e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com ácido clorídrico 2M, água e seco em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado para fornecer éster 4-formil-2-trifluorometóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (1,3 g, 3,85 mmol) como um óleo marrom. (±)-Terc-butilsulfinamina (0,311 g, 2,57 mmol) e tetraetóxido de titânio (1,07 g, 4,69 mmol) foram adicionados a uma solução de éster 4-formil-2-trifluorometóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (0,791 g, 2,34 mmol) em tetraidrofurano seco (20 ml) e a mistura agitada sob atmosfera de nitrogênio na temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi adicionada lentamente a uma suspensão de boroidreto de sódio (0,356 g, 9,4 mmol) em tetraidrofurano a -50° C e depois deixada aquecer até a temperatura ambiente e deixada agitar durante 1 h. A mistura foi extinta com salmoura (50 ml) e acetato de etila (50ml) adicionado. Esta mistura foi filtrada através de um leito de dicalite e lavada

com quantidades abundantes de água e acetato de etila. O filtrado foi separado em fases, a fase orgânica seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado. Metanol (5ml) foi adicionado ao resíduo e a mistura foi vertida em uma coluna SCX, lavada com metanol e depois eluída com amônia 3M em solução de metanol. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em cloreto de hidrogênio 3M em solução de éter dietílico. O solvente foi evaporado para fornecer cloridreto do éster 4-aminometil-2-trifluorometóxi-fenílico do ácido trifluoro-metanossulfônico (0,184 g, 0,49 mmol) como um sólido incolor. Cloridreto do éster 4-aminometil-2-trifluorometóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (0,184 g, 0,49 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano seco (3 ml). Di-terc-butildicarbonato (0,108 g, 0,495 mmol) e trietilamina (0,198 g, 1,96 mmol) foram adicionados e a mistura agitada na temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre água (10 ml) e acetato de etila (10 ml). As fases orgânicas foram secas em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado para fornecer éster 4-(terc-butoxicarbonilaminometil)-2-trifluorometóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (0,176 g, 0,407 mmol) como óleo amarelo claro. Uma mistura de éster 4-(terc-butoxicarbonilaminometil)-2-trifluorometóxi-fenílico do ácido trifluoro-metanossulfônico (0,176 g, 0,407 mmol), ácido 5-cloro-2-metoxipiridina borônico (0,151 g, 0,805 mmol), tolueno (1 ml), etanol (1 ml), solução de carbonato de sódio aquosa 2M (2 ml) e tetracis(trifenilfosfino) paládio (0) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 15 min. A mistura de reação foi extinta com salmoura e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram filtrados através de dicálite e o filtrado seco em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 6:40 % para fornecer éster terc-butílico do ácido [4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-trifluorometoxibenzil]-carbâmico (0,0745 g, 0,172 mmol) como um sólido

incolor. Éster terc-butílico do ácido [4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-trifluorometóxi-benzil]-carbâmico (0,0745 g, 0,172 mmol) foi dissolvido em diclorometano (1 ml). Ácido trifluoroacético (1,485 g, 13 mmol) adicionado e a solução agitada durante 2 h na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado, o resíduo dissolvido em metanol e depois vertido em uma coluna SCX. A coluna foi lavada com metanol e depois eluída com amônia em solução de metanol. O solvente foi evaporado para fornecer 4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-trifluorometóxi-benzilamina (0,045 g, 0,136 mmol) como óleo. Cloreto de 1-metil-3-trifluorometil-1Hpirazol-4-sulfonila (0,0302 g, 0,122 mmol) e trietilamina (0,038 g, 0,384 mmol) foram adicionados a uma solução de 4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-3-trifluorometoxibenzilamina (0,042 g, 0,128 mmol) em diclorometano seco (1 ml) e a mistura agitada na temperatura ambiente durante 18 h. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 4:6 para fornecer o composto do título (0,039 g, 0,072 mmol) como um sólido claro. MS (ESI) m/z: 545 [M+H]⁺.

Exemplo 39

1 {[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido (R)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

20 Acetato de paládio (30 mg, 0,134 mmol) foi adicionado a uma mistura de ácido (5-cloro-2-metóxi)pirid-3-il-borônico (500 mg, 2,67 mmol) e (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (266 mg, 1,33 mmol) em água (20 ml). Esta mistura foi aquecida no forno de microondas a 180° C durante 7 min, diluída com metanol (200 ml) e adicionada a uma coluna SCX eluindo com amônia 2M em metanol. O solvente foi evaporado para fornecer (R)-1-[4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (395 mg, 1,50 mmol, 113,2 %) como um óleo.

A uma suspensão de (R)-1-(4-bromofenil)etilamina (23,89 g, 0,101 mol) em tetraidrofurano (200 ml) foi adicionado trietilamina (21 ml), 4-

dimetilaminopiridina (1,5 g) e di-terc-butildicarbonato (26,5 g, 0,121 mol). A solução foi agitada durante a noite depois diluída com éter dietílico e lavada com solução de cloreto de hidrogênio aquosa 2M, 10 % de solução de carbonato de sódio aquosa e salmoura. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro e a solução concentrada para abaixar o volume. Heptano foi adicionado e o sólido branco resultante separado por filtração e seco para fornecer éster terc-butilico do ácido (R)-[1-(4-bromofenil)-etil]-carbâmico (17 g). A uma solução de éster terc-butilico do ácido (R)-[1-(4-bromofenil)-etil]-carbâmico (2 g, 6,7 mmol) em tolueno (40 ml) foi adicionado ácido 5-cloro-2-metoxipiridina borônico (2,5 g, 13,3 mmol), solução de carbonato de sódio aquosa 2M (6,8 ml) e tetrakis(trifenilfosfino) paládio (0) (0,4 g). A solução foi aquecida sob refluxo durante 48 h depois lavada com água, salmoura e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em diclorometano (50 ml) e a solução esfriada até 0° C. Ácido trifluoroacético (20 ml) foi adicionado e a solução agitada durante 3 h depois evaporada a uma goma que foi submetida à cromatografia em uma coluna SCX eluindo com metanol depois amônia/metanol. O solvente foi removido e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em sílica eluindo com diclorometano/metanol 9:1 depois diclorometano/metanol-amônia 9:1. O solvente foi evaporado para fornecer (R)-1-[4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (1,37 g) como uma goma.

A uma solução de (R)-1-[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]etilamina (1,15 g, 4,4 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado trietilamina 1,25 ml e cloreto de 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfonila (1 g). A solução foi agitada durante a noite depois diluída com diclorometano e lavada com solução de cloreto de hidrogênio aquosa 2M, 5 % de solução de carbonato de sódio aquosa e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em sílica eluindo com acetato de etila depois diclorometano-metanol 9:1. O solvente foi

evaporado e o resíduo cristalizado a partir de heptano-acetato de etila para fornecer o composto do título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43, 7,22 (a/b, 4H), 4,88 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,51 (d, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Exemplo 40

{1-[4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-2-metóxi-fenil]-etil}-
amida do ácido (R)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico

Uma mistura de 4-bromo-2-hidroxiacetofenona (0,460 g, 2,0 mmol), tetraetóxido de titânio (1,0 g, 4,0 mmol) e (R)-2-metil-2-
10 propanossulfinamida (0,266 g, 2,2 mmol) em diclorometano (3,0 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 15 min. A mistura foi esfriada em gelo e adicionada a uma mistura agitada de boroidreto de sódio (0,30 g, 8,0 mmol) em tetraidrofurano (50 ml). Esta mistura foi agitada durante 1 h na temperatura ambiente, tratada com salmoura (30 ml) e extraída
15 com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 3:1 para fornecer [1-(4-bromo-2-metoxifenil)-etil]-
amida do ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico. Uma mistura de [1-(4-
20 bromo-2-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (0,130 g, 0,4 mmol), ácido 5-cloro-2-metóxi-piridino-3-borônico (0,150 g, 0,8 mmol), tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (0,025 g, 0,02 mmol), solução de carbonato de sódio aquosa 2M (2 ml), tolueno (1 ml) e etanol (1 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 15 min. A mistura foi
25 dividida entre acetato de etila e solução de carbonato de sódio aquosa diluída. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo dissolvido em metanol. Esta solução foi tratada com cloreto de hidrogênio 2M em solução de éter dietílico. Depois de repousar durante 2 horas, a mistura foi vertida em uma coluna SCX, lavada com metanol e

depois eluída com amônia 1M em solução de metanol. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com acetato de etila/amônia 2M 98:2 em metanol para fornecer (R)-1-[4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-2-metóxi-fenil]-etilamina. O composto do
 5 título foi preparado em uma maneira similar a [1-(3,5'-difluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico (Exemplo 30) usando (R)-1-[4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-2-metóxi-fenil]-etilamina em vez de 1-(3,5'-difluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etilamina. MS (ESI) m/z: 505,0 [M+H]⁺.

10 Exemplo 41

(5'-Cloro-3,2'-dimetoxibifenil-4-ilmetil)-amida do ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

Uma mistura de 2-metóxi-4-hidroxibenzaldeído (0,406 g, 2,67 mmol), N-fenil-bis(trifluorometano) sulfonimida) (0,953 g, 2,67 mmol) e
 15 carbonato de potássio (0,74 g, 5,3 mmol) em tetraidrofurano (4,0 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 10 min. A mistura foi dividida entre acetato de etila e solução de hidróxido de sódio aquosa diluída. A fase orgânica foi lavada com água, seca em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado para fornecer éster 4-formil-3-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico.

20 Uma mistura de éster 4-formil-3-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (5,05 g, 17,8 mmol), tetraetóxido de titânio (8,3 ml, 40,0 mmol) e 2-metil-2-propanossulfinamida (4,74 g, 39,1 mmol) em tetraidrofurano (50 ml) foi agitada na temperatura ambiente durante 2 dias. A mistura foi esfriada em gelo e depois adicionada às porções a uma mistura agitada
 25 de boroidreto de sódio (2,70 g, 71,1 mmol) em tetraidrofurano (25 ml) a -78° C. A solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, tratada lentamente com água (com esfriamento) e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia cintilante em gel de

sílica (elução do gradiente com heptano/acetato de etila 1:1 a 100 % de acetato de etila para fornecer éster 3-metóxi-4-[(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-metil]-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico. Uma mistura de éster 3-metóxi-4-[(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-metil]-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (0,10 g, 0,26 mmol), ácido 5-cloro-2-metoxifenil borônico (0,053 g, 0,28 mmol), tetrakis(trifenilfosfino)paládio (0) (7,4 mg, 0,006 mmol) e carbonato de potássio (0,071 g, 0,52 mmol) em tolueno (0,8 ml) e metanol (0,2 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 15 min. A mistura foi dividida entre acetato de etila e solução de hidróxido de sódio aquosa diluída. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 1:1. O solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em etanol, e tratado com cloreto de hidrogênio 2M em solução de éter dietílico. Depois de repousar durante 2 h, a mistura foi vertida em uma coluna SCX, lavada com metanol e depois eluída com amônia 1M em solução de metanol. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com acetato de etila/amônia 2M 98:2 em solução de metanol para fornecer (5'-cloro-3,2'-dimetóxi-bifenil-4-il)-metilamina. A uma solução de (5'-cloro-3,2'-dimetóxi-bifenil-4-il)-metilamina (0,011 g, 0,04 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionado trietilamina (4,0 mg, 0,04 mmol) e cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonila (9,2 mg, 0,04 mmol) e a solução foi agitada durante a noite. A purificação por LCMS preparatória e a renovação do solvente sob pressão reduzida forneceu o composto do título. MS (ESI) m/z: 471,0 [M+H]⁺.

Exemplo 42

4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-3-metóxi-benzilamida do ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfônico

Uma mistura de 3-metóxi-4-hidroxibenzaldeído (0,406 g, 2,67 mmol), N-fenil-bis(trifluorometano) sulfonimida) (0,953 g, 2,67 mmol) e carbonato de potássio (0,74 g, 5,3 mmol) em tetraidrofurano (4,0 ml) foi

aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 10 min. A mistura foi dividida entre acetato de etila e solução de hidróxido de sódio aquosa diluída. A fase orgânica foi lavada com água, seca em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado para fornecer o éster 4-formil-2-metoxifenílico do ácido trifluorometanossulfônico. Uma mistura de éster 4-formil-2-metóxi-fenílico

5 do ácido trifluorometanossulfônico (1,00 g, 3,52 mmol), tetraetóxido de titânio (1,61 g, 7,04 mmol) e 2-metil-2-propanossulfinamida (0,94 g, 7,75 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi aquecida sob refluxo durante 2 h, e depois agitada na temperatura ambiente durante a noite. Ainda tetraetóxido de

10 titânio (0,80 g, 3,52 mmol) foi adicionado e a mistura agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi esfriada em gelo e depois adicionada às porções a uma mistura agitada de boroidreto de sódio (0,53 g, 14,1 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) a -78° C. A solução foi deixada aquecer até a

15 temperatura ambiente, tratada lentamente com água (com esfriamento) e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em metanol (10 ml), e tratado com cloreto de hidrogênio 2M em solução de éter dietílico (5 ml). Depois de repousar durante 2 horas, o solvente foi evaporado, o resíduo triturado com

20 éter dietílico, e o sólido filtrado e seco para fornecer cloridreto do éster 4-aminometil-2-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico. Uma solução agitada de cloridreto do éster 4-aminometil-2-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (0,37 g, 1,29 mmol) e trietilamina (0,4 ml, 2,7 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com dicarbonato de di-terc-

25 butila (0,28 g, 1,29 mmol) e agitada na temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, seca em sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado para fornecer éster 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico. Uma mistura de éster 4-

(terc-butóxi-carbonilamino-metil)-2-metóxi-fenílico do ácido trifluorometanossulfônico (0,20 g, 0,52 mmol), ácido 5-cloro-2-metóxi-piridino-3-borônico (0,19 g, 1,0 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,073 g, 0,06 mmol), solução de carbonato de sódio aquosa 2M (2 ml),
 5 tolueno (1 ml) e etanol (1 ml) foi aquecida em um forno de microondas a 120° C durante 15 min. A mistura foi dividida entre acetato de etila e solução de hidróxido de sódio aquosa diluída. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com eluente heptano/acetato de etila 1:1
 10 para fornecer o éster terc-butílico do ácido [4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-3-metóxi-benzil]-carbâmico. Uma solução de éster terc-butílico do ácido [4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-3-metóxi-benzil]-carbâmico (0,15 g, 0,4 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com ácido trifluorometilacético (0,5 ml), agitada na temperatura ambiente durante a noite, e o solvente
 15 evaporado para fornecer trifluorometil acetato de 4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-3-metóxi-benzilamina. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a ácido 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico (5'-cloro-3,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-amida (Exemplo 41) usando trifluorometil acetato de 4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-3-metóxi-benzilamina em vez de
 20 (5'-cloro-3,2'-dimetóxi-bifenil-4-il)-metilamina e cloreto de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonila em vez de cloreto de cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonila. MS (ESI) m/z: 438,1 [M+H]⁺.

Exemplo 43

{1-[3-benzilóxi-4-(2-metoxipiridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do
 25 ácido (R)-5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(3-hidróxi-fenil)-etil] carbâmico 47,05 g, 201 mmol) em acetonitrila (1000 ml) esfriado até -78° C foi adicionado iodeto de sódio (18,1 g, 121 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 5 min seguido por adição de [sal de

sódio de N-cloro-p-toluenosulfonamida triidratado] (33,98 g, 121 mmol) agitando durante um adicional de 15 min. A mistura de reação depois foi filtrada e lavada com acetonitrila. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 3:1 para fornecer éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(3-Hidróxi-4-iodo-fenil)-etil]-carbâmico (51 g). A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(3--hidróxi-4-iodo-fenil)-etil]-carbâmico (0,873 g, 2,4 mmol) e carbonato de potássio (0,4 g, 2,89 mmol) em acetona (20 ml) foi adicionado brometo de benzila (0,31 ml, 2,65 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 7 h na temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com éter de petróleo/acetato de etila 9:1 para fornecer éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(3-benzilóxi-4-iodo-fenil)-etil]-carbâmico (0,630 g). A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido (R)-[1-(3-benzilóxi-4-iodo-fenil)-etil]-carbâmico (0,5 g, 1,1 mmol) em tolueno (30 ml) e etanol (ml) foi adicionado ácido 2-metoxipiridino-3-borônico (0,340 g, 2,2 mmol), solução de carbonato de sódio aquosa 2M (2 ml, 4,4 mmol) e tetracis(trifenilfosfino)paládio (0,140 g, 0,11 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 16 h e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 5:1 para fornecer éster terc-butílico do ácido (R)-(1-[3-benzilóxi-4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil)-carbâmico (0,450 g) como sólido amarelo. A uma solução agitada de éster terc-butílico do ácido (R)-(1-[3-benzilóxi-4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil)-carbâmico (0,450 g, 1,04 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (3 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h, e depois dividida entre diclorometano e solução de hidróxido de sódio aquosa 4M. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio

anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado em uma coluna SCX (eluída com diclorometano/metanol 1:1 depois com amônia 2M em metanol) para fornecer (R)-1-[3-benzilóxi-4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (0,3 g) como uma goma. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a N-(5'-fluoro-2,2'-dimetóxi-bifenil-4-ilmetil)-4-metóxi-benzenossulfonamida (Exemplo 6) usando (R)-1-[3-benzilóxi-4-(2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina e cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonila. MS (ESI) m/z: 527,0 [M+H]⁺.

Exemplo 44

{1-[4-(5-cloro-2-etoxipiridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido (R)-5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfônico

A uma solução de 2,5-dicloropiridina (7,0 g, 0,047 mol) em etanol (44,5 ml) foi adicionado lentamente uma solução de etóxido de sódio a 25 % em etanol (13,6 ml, 50 mmol). A mistura de reação foi aquecida até 150° C durante 10 min em um forno de microondas. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre éter dietílico e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e seca em carbonato de potássio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer 5-cloro-2-etóxi-piridina (4,13 g, 26,2 mmol, 56 %). A uma solução de acetato de sódio (4,91 g, 60 mmol) em ácido acético (10 ml) a 0 a 5° C foi adicionada uma solução de 5-cloro-2-etóxi-piridina (9,40 g, 60 mmol) em ácido acético (10 ml) sob atmosfera de nitrogênio. Uma solução de bromo (19,2 g, 0,12 mmol) em ácido acético (20 ml) foi adicionada às gotas e a mistura aquecida sob refluxo durante 16 h. A mistura foi dividida entre éter dietílico e água. A fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 4M (200 ml), depois com tiosulfato de sódio aquoso a 5 % e seca em carbonato de potássio anidro. O solvente foi evaporado para fornecer 3-bromo-5-cloro-2-etóxi-piridina (11,6 g, 49 mmol, 82 %). Uma mistura de 3-bromo-5-cloro-2-etoxipiridina (3,47 g, 15 mmol), ácido 4-acetilfenilborônico (7,19 g, 44 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,87

g, 0,75 mmol), carbonato de sódio aquoso 2M (22 ml) e 1,2-dimetoxietano (57 ml) foi submetida ao refluxo sob atmosfera de nitrogênio durante 64 h. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em gel de sílica. O solvente foi evaporado para fornecer 1-[4-(5-cloro-2-etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etanona (2,68 g, 9,7 mmol, 65 %). A uma solução de (R)-terc-butano sulfinamida (0,48 g, 4,0 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) sob atmosfera de argônio foi adicionado 1-[4-(5-cloro-2-etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etanona (1,0 g, 3,6 mmol) e tetraetóxido de titânio (1,66 g, 7,3 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo durante 48. A mistura de reação foi esfriada até -50° C depois boroidreto de sódio (0,55 g, 14,5 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionado por cânula. O resfriamento foi removido e a mistura de reação aquecida até a temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi extinta por adição de metanol (5 ml) e a mistura adicionada à salmoura e filtrada através de Celite. A mistura foi concentrada e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, salmoura e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em gel de sílica. O solvente foi evaporado para fornecer {1-[4-(5-cloro-2-etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (0,39 g, 1,0 mmol, 28 %). A uma solução de {1-[4-(5-cloro-2-etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etil}-amida do ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico (1,18 g, 3,1 mmol) em metanol (6,2 ml) foi adicionado cloreto de hidrogênio 1M em éter dietílico (6,2 ml). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 1 h e o solvente evaporado. O resíduo foi adicionado a uma coluna SCX (eluída com amônia 2M em metanol) e purificado ainda por cromatografia em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 3:1). A evaporação do solvente sob pressão reduzida forneceu (R)-1-[4-(5-cloro-2-etóxi-piridin-3-il)-fenil]-etilamina (385 mg, 1,4

mmol, 45 %). A uma solução de (R)-1-[4-(5-cloro-2-etóxi-piridin3-il)-fenil]-etilamina (128 mg, 0,46 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado trietilamina (140 mg, 1,4 mmol) e cloreto de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonila (127 mg, 0,55 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante 16 h e extinta com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A fase orgânica foi seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia em gel de sílica e o solvente evaporado para fornecer o composto do título (51 mg, 0,1 mmol, 22 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,36 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,36 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,33 (m, 6H) ppm; MS (ESI) m/z: 469,1 [M+H]⁺.

Exemplo 45

[1-(5'-fluoro-2-hidroximetil-2'-metoxibifenil-4-il)-etil]-amida do ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfônico

Éster metílico do ácido 4-acetil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-2-carboxílico foi preparado em uma maneira similar a 1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etanona (Exemplo 34) usando 5-acetilsalicilato de metila em vez de 3'-alil-4'-hidroxiacetofenona. Éster metílico do ácido 5'-fluoro-2'-metóxi-4-(1-metoxiimino-etil)-bifenil-2-carboxílico foi preparado em uma maneira similar a 1-(5'-fluoro-3,2'-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona O-metil-oxima (Exemplo 35) usando éster metílico do ácido 4-acetil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-2-carboxílico em vez de 1-(5'-fluoro-3,2-dimetóxi-2-propil-bifenil-4-il)-etanona. Uma solução de éster metílico do ácido 5'-fluoro-2'-metóxi-4-(1-metoxiimino-etil)-bifenil-2-carboxílico (3,61 g, 10 mmol) em tetraidrofurano (40 ml), foi tratada às gotas com solução de borano.tetraidrofurano 1M (50 ml, 50 mmol) com resfriamento em gelo, e a solução resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 3 dias. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dividido entre diclorometano e solução de carbonato de sódio aquosa diluída. A fase orgânica foi lavada com água, o

solvente evaporado e o resíduo tratado com etanol (50 ml), fluoreto de cézio (4,05 g) e carbonato de sódio (4,05 g). Esta mistura foi aquecida sob refluxo durante a noite e o solvente evaporado. O resíduo foi tratado com água e extraído com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secos em sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado e o resíduo submetido à cromatografia cintilante em gel de sílica eluindo com acetato de etila/amônia 2M 98:2 em metanol para fornecer éster etílico do ácido 4-(1-amino-etil)-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-2-carboxílico. Éster etílico do ácido 4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-etil]-5'-fluoro-2'-metoxibifenil-2-carboxílico foi preparado em uma maneira similar a N-[1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-3,4-difluoro-benzenossulfonamida (Exemplo 34) usando éster etílico do ácido 4-(1-amino-etil)-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-2-carboxílico e cloreto de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonila. Uma solução de éster etílico do ácido 4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilamino)-etil]-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-2-carboxílico (0,13 g, 0,28 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi tratada com hidreto de lítio alumínio 1M em solução de tetraidrofurano (1,1 ml, 1,1 mmol), e a solução resultante aquecida sob refluxo durante 2 h. A solução foi esfriada, tratada com ácido clorídrico aquoso diluído e extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos (sulfato de sódio) e evaporados para fornecer o composto do título. MS (ESI) m/z: 435,1 [M+H]⁺.

Exemplo 46

4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)benzilamida do ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfônico

Dicarbonato de di-terc-butila (3,5 g, 16 mmol) e trietilamina (13 ml, 9,4 mmol) foram adicionados a uma solução agitada de ácido 4-aminometilfenilborônico (3 g, 16 mmol) em tetraidrofurano (100 ml). A reação foi agitada sob refluxo durante 1 hora, depois o solvente evaporado e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada

sob pressão reduzida para fornecer ácido terc-butoxicarbonilaminometil-4-fenil-borônico (2,67g, 10,6 mmol) como um sólido branco. Tolueno (16 ml), etanol (4 ml), solução de carbonato de sódio 2M e tetrakis(trifenilfosfino) paládio (0) foram adicionados ao ácido terc-butoxicarbonilaminometil-4-fenil-borônico (1,349 g, 5,4 mmol) e 3-bromo-5-fluoro-2-metóxi-piridina (0,505 g, 2,45 mmol) e a mistura agitada sob refluxo durante 24 h. Água foi adicionada e a mistura extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi separada e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 3:1 para fornecer éster terc-butílico do ácido [4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il-benzil]-carbâmico como um óleo amarelo. Ácido trifluoroacético (2 ml, 0,026 mmol) foi adicionado a uma solução de éster terc-butílico do ácido [4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il-benzil]-carbâmico (0,8 g, 2,41 mmol) em diclorometano (4 ml) e a mistura de reação agitada durante 2 h. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi separada e o solvente evaporado para fornecer 4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-benzilamina. O composto do título foi preparado em uma maneira similar a N-[1-(2-alil-5'-fluoro-2'-metóxi-bifenil-4-il)-etil]-3,4-difluoro-benzenossulfonamida (Exemplo 34) usando 4-(5-fluoro-2-metóxi-piridin-3-il)-benzilamina e cloreto de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonila. MS (ESI) m/z: 392 [M+H]⁺.

Exemplo 47

N-[4-(5-Ciano-2-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-2-trifluorometoxibenzenossulfonamida

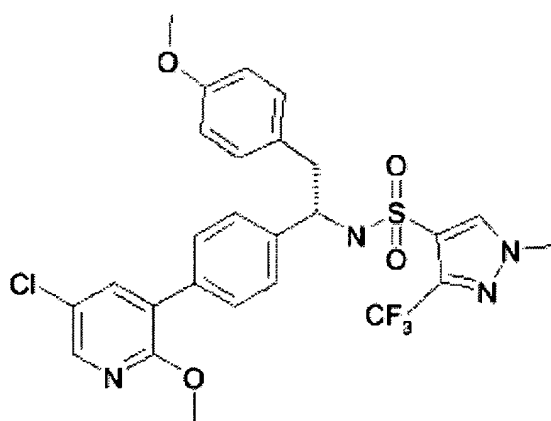
A uma solução de cloridreto do ácido 4-aminometilfenilborônico (2,0 g, 13,2 mmol) em metanol (20 ml) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (3,16 g, 15,5 mmol) e bicarbonato de sódio (3,32 g, 19,8 mmol). A mistura foi sonicada durante 4 h depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de

magnésio anidro e o solvente evaporado para fornecer éster terc-butílico do ácido (4-bromo-benzil)-carbâmico (1,8 g, 13,2 mmol, 100 %) como um sólido branco. À 6-cloro-nicotinonitrila (15 g, 0,11 mol) sob atmosfera de argônio foi adicionado metóxido de sódio a 25 % em metanol (11,7 g, 0,22 mol) e a
5 mistura aquecida sob refluxo durante 20 h. O metanol foi evaporado e o resíduo dividido entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado para fornecer 6-metóxi-nicotinonitrila (17,0 g, 0,13 mol, 117 %) como um sólido
10 branco. À 6-metóxi-nicotinonitrila (13,2 g, 99 mmol) em ácido acético (32 ml) foi adicionado acetato de sódio (8,1 g, 99 mmol). A mistura foi agitada e uma solução de bromo (31,5 g, 197 mmol) em ácido acético (32 ml) adicionada. A mistura foi aquecida até 80° C durante 48 h. A mistura de reação foi vertida em água e extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi
15 lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa 4M, solução de tiosulfato de sódio a 5 %, seca em carbonato de potássio anidro e o solvente foi evaporado para fornecer 5-bromo-6-metóxi-nicotinonitrila (11,9 g, 56 mmol, 57 %). A uma solução de ácido 2-metóxi-5-cianopiridino-3-borônico (1,0 g, 4,0 mmol) em 1,2-dimetoxietano (10 ml) foi adicionado éster terc-butílico do
20 ácido (4-bromo-benzil)-carbâmico (0,42 g, 2,0 mmol), tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) (114 mg, 0,1 mmol) e carbonato de sódio aquoso 2M (1 ml, 2,0 mmol). A reação foi aquecida até 150° C durante 10 min em um forno de microondas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada
25 com água, depois salmoura, seca em sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado em gel de sílica eluindo com heptano/acetato de etila 5:1 para fornecer éster terc-butílico do ácido [4-(5-ciano-2-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-carbâmico como um sólido branco (0,5 g, 1,47 mmol, 37 %). A uma solução de éster terc-butílico do ácido [4-(5-ciano-

2-metóxi-piridin-3-il)-benzil]-carbâmico (0,5 g, 1,5 mmol) em diclorometano (5 ml) a 0° C foi adicionado ácido trifluoroacético (5 ml, 28 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 min a 0° C antes que o solvente fosse evaporado e o resíduo purificado em uma coluna SCX (eluída com amônia 2M em metanol) para fornecer 5-(4-aminometil-fenil)-6-metóxi-nicotinonitrila como um vidro claro (0,39 g, 1,6 mmol, 107 %). A uma solução de 5-(4-aminometil-fenil)-6-metóxi-nicotinonitrila (57,3 mg, 0,24 mmol) em diclorometano (2 ml) foi adicionado trietilamina (73,0 mg, 0,72 mmol) e cloreto de 2-(trifluorometóxi)benzenossulfonila. A mistura de reação foi agitada durante 20 horas e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi absorvido em sulfóxido de dimetila (1 ml) e purificado por LCMS preparatória. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título (19,1 mg, 0,04 mmol, 17 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,68 (d, 1H), 8,47 (t, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,45 -7,55 (m, 4H), 7,31 (d, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,96 (s, 3H) ppm; MS (ESI) m/z: 464,3 [M+H]⁺.

Exemplo 48

[(S)-1-[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)-fenil]-2-(4-metóxi-fenil)-etil]-amida do ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-sulfônico



Uma solução de 1-[4-(5-cloro-2-metóxi-piridin-3-il)-fenil]-metilidenamida do ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (1 mmol) em THF (25 ml) a -78° C foi tratada com brometo de 4-metoxibenzil magnésio (2 eq em

THF). A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi extinta pela adição de cloreto de amônio aquoso saturado (5 ml), extraída em acetato de etila, seca (MgSO_4) e evaporada. Os produtos brutos depois foram purificados por HPLC de fase normal (SiO_2 ; Acetato de etila). As frações contendo o produto desejado foram misturadas e evaporadas. A desproteção com HCl 4M em dioxano seguido por purificação com SCX (coluna SCX de 5 g/20 mL Strata® seguido por eluição com amônia 2M em MeOH) produziu a amina livre que depois foi tratada com o cloreto de sulfonila necessário (1,1 eq.) em diclorometano contendo DIEA (2 eq.). A reação depois foi extinta pela adição de AcOH (500 Land o produto desejado isolado por HPLC de fase reversa (ZORBAX SB-C18 PrepHT 21,2 x 100 mm) eluindo com um gradiente linear de Acetonitrila/Água (0,1 % de TFA). As frações contendo o produto depois foram evaporadas para representar o produto desejado como um vidro claro.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) (δ , ppm): 8,4 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 6,7 (d, 2H), 4,5 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 2,85 (d, 2H). MS(ESI): m/e 581,0 ($M+1$)⁺

Exemplo 49

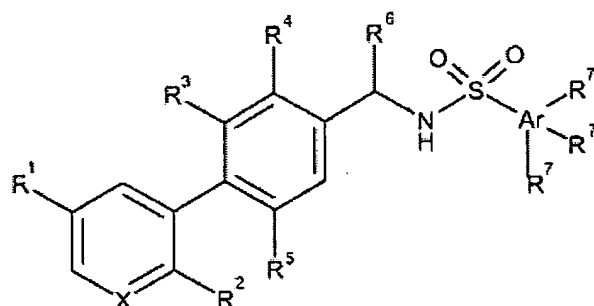
Atividade de ligação do receptor de glicocorticóide

A afinidade dos compostos foi testada usando um kit de Ensaio Competidor de Receptor de Glicocorticóide (PanVera®). Componentes do kit foram descongelados a partir de -80°C em gelo (Fluormone GS1, GR humano recombinante (GR)) ou na temperatura ambiente (tampão de triagem de GR, peptídeo de estabilização e DTT). 10 mM de compostos de teste foram manualmente diluídos a 20 μM depois diluídos em série a uma faixa de concentração final de 10 μM a 0,1 nM usando o BioMek 2000 (Beckman-Coulter) em um placa de 384 reservatórios de parede preta (Matrix technologies). Na ordem seguinte: fluormone GS1 (concentração final de 1 nM) é adicionado a todos os reservatórios excluindo os reservatórios de

controle de tampão, GR (concentração final de 4 nM) é adicionado a todos os reservatórios exceto reservatórios mínimos e de controle de tampão, cortisol (concentração final de 10 μ M) é adicionado aos reservatórios de controle de fluormone GS1 apenas, tampão é adicionado a todos os reservatórios a um volume final de 40 μ l. A placa é coberta e incubada na temperatura ambiente com agitação durante 90 minutos. Leituras foram tomadas usando o Analista (LJL) em modo de leitura de polarização por fluorescência. A razão de MilliP é calculada a partir de leituras de cps obtidas em modo paralelo e perpendicular. A porcentagem do efeito do ligando ligado é calculada em cada concentração e as curvas de resposta de dose plotadas permitindo que a EC_{50} seja calculada. Isto é comparado ao padrão conhecido ((11 β ,17 β)-11-(1,3-benzodioxol-5-il)-17-hidróxi-17-(1-propinil)estra-4,9-dien-3-ona (CAS Nº 189035-07-2), $EC_{50} = 10^{-8}$ M). Todos os compostos exemplificados têm atividades de ligação $< 5 \times 10^{-8}$ M.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal de adição farmacologicamente adequado do mesmo, o sal de adição sendo um sal de adição de ácido, caracterizado pelo fato de que tem a estrutura de acordo com a fórmula I:



fórmula I

5 em que:

X é um átomo de carbono ou nitrogênio;

Ar é fenila ou anel heteroaromático;

R¹ é hidrogênio, halogênio, CN ou alquila (1C-4C);

R² é hidrogênio, halogênio ou alcóxi (1C-3C) opcionalmente

10 fluorado;

R³ e R⁵ são independentemente hidrogênio, alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado, arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado, alquenila (1C-4C) opcionalmente halogenado ou hidroxilmetila;

15 R⁴ é hidrogênio, halogênio, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado ou arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado;

R⁶ é hidrogênio, benzila, que opcionalmente pode ser substituído com um ou mais halogênios ou alquila (1C-4C), ou R⁶ é alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado; e

20 cada R⁷ independentemente é hidrogênio, halogênio, alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado ou alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado.

2. Composto ou um sal de adição farmacologicamente adequado do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

X é um átomo de carbono ou nitrogênio;

Ar é benzeno ou anel heteroaromático;

R² é halogênio ou alcóxi (1C-3C) opcionalmente fluorado;

pelo menos um de R³, R⁴ ou R⁵ é hidrogênio; e

5 R⁶ é hidrogênio ou metila.

3. Composto ou um sal de adição farmacêuticamente adequado do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

Ar é tiazol, tiofeno, isoxazol, furano ou 1H-pirazol;

R¹ é hidrogênio, halogênio, CN ou metila;

10 R² é hidrogênio, halogênio ou alcóxi (1C-2C) opcionalmente fluorado;

R³ e R⁵ são independentemente hidrogênio, alquila (1C-3C), benzilóxi, alquenila (2C-3C), hidroxilmetila ou metóxi opcionalmente fluorado;

15 R⁴ é hidrogênio, F, Cl ou metóxi e pelo menos um de R³, R⁴ e R⁵ é hidrogênio;

R⁶ é hidrogênio ou metila; e

cada R⁷ independentemente é hidrogênio, metila opcionalmente fluorado, metóxi opcionalmente fluorado, F, Cl, Br, ou ciano.

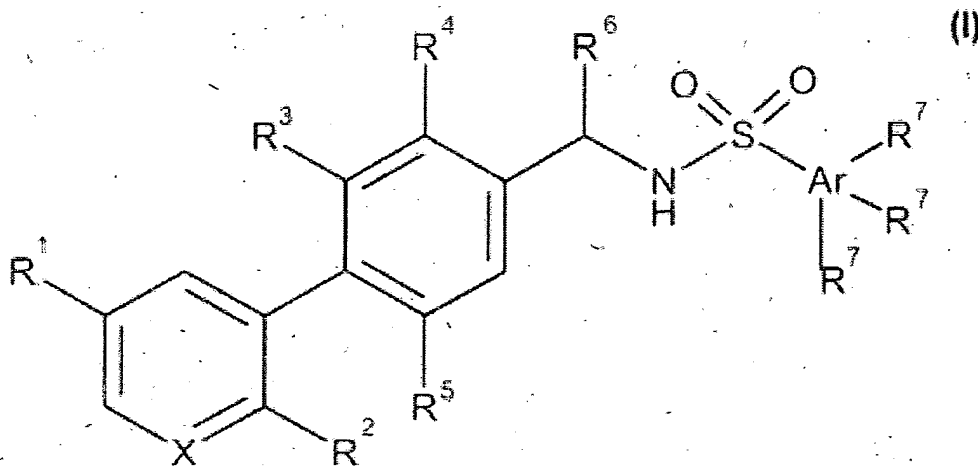
20 4. Uso do composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um medicamento para o tratamento que visa alterar o nível de atividade do sinal secundário a seguir da ativação do receptor de glicocorticóide.

25 5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o tratamento é para depressão, ansiedade, ou doenças que refletem níveis de cortisol elevados no plasma.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o tratamento é para distúrbio de estresse pós-traumático.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de

compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 misturado com um excipiente farmacologicamente aceitável.



RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL DE ADIÇÃO FARMACEUTICAMENTE ADEQUADO DO MESMO, USO DO COMPOSTO, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

5 A invenção leva em consideração compostos tendo a estrutura de acordo com a fórmula I em que: X é um átomo de carbono ou nitrogênio; Ar é fenila ou anel heteroaromático; R¹ é hidrogênio, halogênio, CN ou alquila (1C-4C); R² é hidrogênio, halogênio ou alcóxi (1C-3C) opcionalmente fluorado; R³ e R⁵ são independentemente hidrogênio, alquila (1C-4C)
10 opcionalmente halogenado, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado, arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado, alquenila (1C-4C) opcionalmente halogenado ou hidroxilmetila; R⁴ é hidrogênio, halogênio, alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado ou arilalcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado; R⁶ é hidrogênio, benzila, opcionalmente
15 substituído com um ou mais halogênios ou alquila (1C-4C), ou R⁶ é alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado; cada R⁷ independentemente é hidrogênio, halogênio, alquila (1C-4C) opcionalmente halogenado ou alcóxi (1C-4C) opcionalmente halogenado e sais de adição de ácido
20 farmaceuticamente adequados destes para o uso como moduladores do receptor de glicocorticóide, em particular para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central.