



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0606111-7 B1



(22) Data do Depósito: 25/01/2006

(45) Data de Concessão: 15/12/2020

(54) Título: AMIDAS DE ÁCIDO 3-ARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIÔNICO, 3-HETEROARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIÔNICO E COMPOSTOS RELACIONADOS TENDO ATIVIDADE ANALGÉSICA E/OU IMUNOESTIMULANTE

(51) Int.Cl.: C07D 213/81; C07D 333/24; C07D 307/54; C07D 401/06; A61K 31/4409; (...).

(30) Prioridade Unionista: 26/01/2005 US 60/647,271.

(73) Titular(es): ALLERGAN, INC..

(72) Inventor(es): JOHN E. DONELLO; BERTRAND LEBLOND; ERIC BEAUSOLEIL; THIERRY TAVERNE.

(86) Pedido PCT: PCT US2006002557 de 25/01/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/081273 de 03/08/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 26/07/2007

(57) Resumo: AMIDAS DE ÁCIDO 3-ARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIÔNICO, 3-HETEROARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIÔNICO E COMPOSTOS RELACIONADOS TENDO ATIVIDADE ANALGÉSICA E/OU IMUNO-ESTIMULANTE. Compostos de acordo com as Fórmulas (1) e (2), em que as variáveis têm o significado descrito na especificação, têm atividade analgésica, e em alguns casos, imunoestimulante.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AMIDAS DE ÁCIDO 3-ARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIÔNICO, 3-HETEROARIL-3-HIDRÓXI-2-AMINO-PROPIÔNICO E COMPOSTOS RELACIONADOS TENDO ATIVIDADE ANALGÉSICA E/OU IMUNOESTIMULANTE**".

5 Antecedentes da Invenção

Reivindicação de Prioridade: o presente pedido reivindica a prioridade de pedido provisório dos Estados Unidos número de série 60/647.271 depositado em 26 de janeiro de 2005.

Campo da Invenção

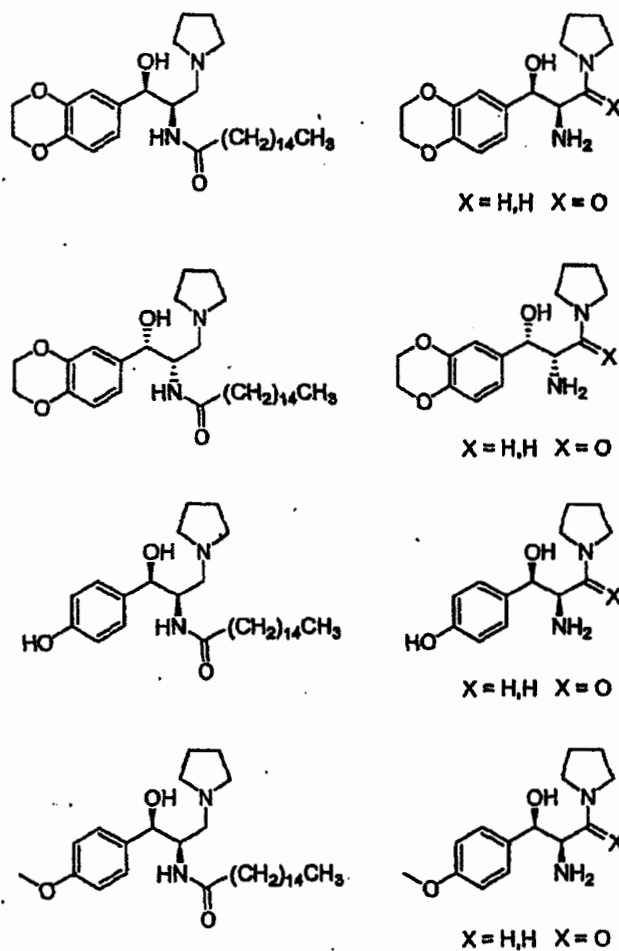
10 A presente invenção refere-se a derivados de amidas de ácido 3-aril-3-hidróxi-2-amino-propilônico, amidas de ácido 3-heteroaril-3-hidróxi-2-amino-propilônico e a compostos relacionados tendo atividade analgésica e em alguns casos imunoestimulante.

15 A presente invenção também refere-se à composições farmacêuticas que contêm estes compostos como ingrediente ativo para aliviar ou eliminar dor em mamíferos e/ou estimular o sistema imune em mamíferos e a métodos de emprego das referidas composições farmacêuticas como analgésicos e/ou imunoestimulantes.

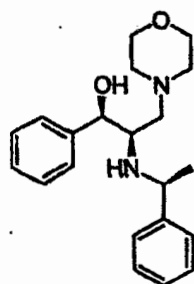
Técnica Antecedente

20 Diversos compostos incluem-se em uma ou mais das definições gerais como "derivados de amidas de ácido 3-aril-3-hidróxi-2-amino-propilônico, de amidas de ácido 3-heteroaril-3-hidróxi-2-amino-propilônico, de aminas de 1-aril-1-hidróxi-2,3-diamino-propila, aminas de 1-heteroaril-1-hidróxi-2,3-diamino-propila" são conhecidos na literatura de patente e científica.

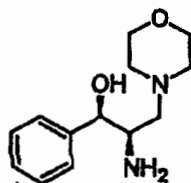
25 Por exemplo, Publicações de Pedido de Patente dos Estados Unidos US 2003/0153768; US 2003/0050299 descreve diversos exemplos dos compostos conhecidos acima mencionados. Os compostos de N-acila destas referências são ditos serem úteis como inibidores de glicosiltransferase de N-acil esfingosina, a amida e os compostos reduzidos são descritos
30 como intermediários em suas preparações. Exemplos específicos ilustrativos de compostos destas referências são mostrados abaixo:



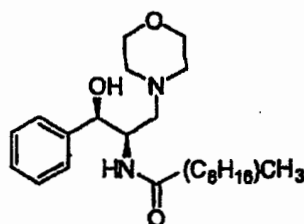
A publicação Shin e outro *Tetrahedron Asymmetry*, 2000, 11, 3293-3301 descreve os seguintes compostos:



(1R, 2R)-2-((S)-1-phenylethylamino)-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol



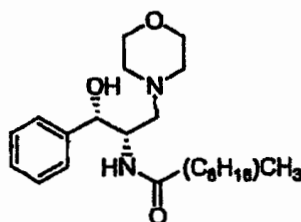
(1R,2R)-2-amino-3-morfolino-1-fenilpropan-1-ol



D-treo-PDMP

L-treo-PDMP e alguns outros compostos conhecidos empregados nos métodos desta invenção são comercialmente disponíveis, em formas racêmicas e enantioméricas puras, como aplicável, de Matreya, LLC

5 Pleasant Gap, Pennsylvania.



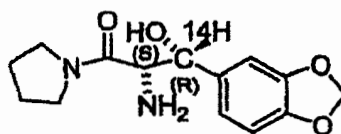
L-treo-PDMP

As Patentes dos Estados Unidos nºs 5.945.442, 5.952.370, 6.030.995 e 6.051.598, que estão todos relacionados um ao outro como sendo baseados nas mesmas ou relacionadas descrições, descrevem compostos que são estruturalmente similares aos compostos conhecidos mostrados acima. Os compostos destas referências de patente dos Estados Unidos são ditos serem inibidores da enzima glicosilceramida (GlcCer) sintetase.

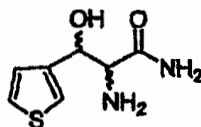
10

Uma publicação no Journal de Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals (1996), 38(3), 285-97 descreve o composto da fórmula

15

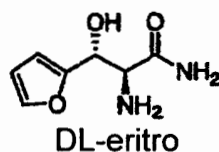


O pedido PCT publicado WO 01/38228 descreve



com relação a um método cromatográfico.

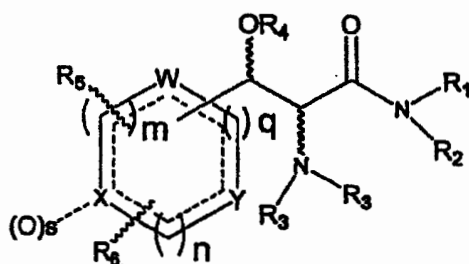
Kastron e outros em Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1965) (4), 474-7 descreve o seguinte composto.



Significativamente, de acordo com o melhor conhecimento dos presentes inventores, nenhum dos compostos das técnica anterior que são estruturalmente similares aos novos compostos da presente invenção são conhecidos na técnica anterior ou como analgésicos ou imunoestimulantes.

Sumário da Invenção

A presente invenção é direcionada a compostos de Fórmula 1



Fórmula 1

em que R_1 é H ou alquila de 1 a 6 carbonos,

R_2 é H, alquila de 1 a 6 carbonos ou os grupos de R_1 e R_2 juntamente com o nitrogênio formam um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, o referido anel de 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente sendo substituído com um ou dois grupos de COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, ciano ou halogênio ou com um ou dois grupos alquila tendo 1 a 6 carbonos, ou um ou dois carbonos dos referidos anéis sendo ligados a um oxigênio para formar grupos ceto e o referido anel de 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente sendo condensado com um anel de 5 ou 6 membros aromático ou não-aromático que opcionalmente inclui 1 ou heteroátomos selecionados de N, O e S; R_3 é independentemente selecionado de H, alquila de 1 a 20 carbonos, cicloalquila de 3 a 6 carbonos, arila ou heteroarila, aril-alquila, aril-(hidróxi) alquila, heteroaril-alquila ou hetero-(hidróxi)alquila

em que a porção alquila tem 1 a 4 carbonos, os referidos grupos arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos, ou R_3 é CO-R_7 , SO_2R_7 ou CO-O-R_7 em que R_7 é H, alquila de 1 a 20 carbonos, alquila de 1 a 20 carbonos substituída com um grupo de NH_2 ou com um grupo NH-COalquila em que o grupo alquila tem um a 6 carbonos, arila ou heteroarila, aril-alquila ou heteroaril-alquila em que a porção alquila tem 1 a 4 carbonos, os referidos grupos arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos;

R_4 é H, alquila de 1 a 6 carbonos ou CO-R_8 em que R_8 é alquila de 1 a 6 carbonos; as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S; as linhas tracejadas representam uma ligação ou ausência de uma ligação com a condição de que o anel contendo as linhas tracejadas seja aromático; m, n e q são números inteiros independentemente selecionados de 0, 1, 2 ou 3 com a condição de que a soma de m, n e q seja 2 ou 3; s é zero (0) ou quando X for N então s seja zero (0) ou 1 ;

W, X e Y independentemente representa um átomo de CH, CR_5 , CR_6 ou um heteroátomo selecionado independentemente de N, O e S, e

R_5 e R_6 são independentemente selecionados de H, halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alquila substituída por halogênio de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos, fenila, ou

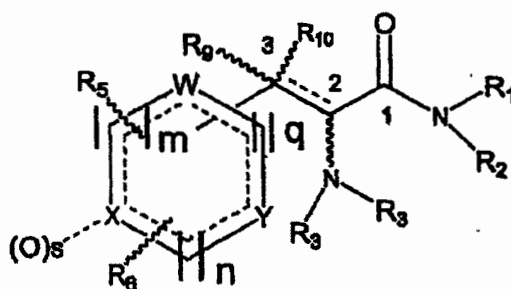
R_5 e R_6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formam um anel carbocíclico ou heterocíclico, o anel carbocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel, o anel heterocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel e 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; o referido anel carbocíclico ou heterocíclico conjuntamente formado por R_5 e R_6 sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos R_9 em que R_9 é independentemente selecionado de halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos ou um sal farmaceuticamente

aceitável do referido composto com a condição de que a fórmula 1 não abranja compostos em que R_4 é H, R_1 e R_2 conjuntamente com o nitrogênio forma um anel de pirrolidino ou morfolino, a soma de m, n e q é 3, e nenhum de W, X e Y representa um heteroátomo com a outra condição de que a fórmula não abranja os compostos da fórmula abaixo:



DL-eritro

A presente invenção é também direcionada aos compostos de Fórmula 2



Fórmula 2

em que R_1 é H ou alquila de 1 a 6 carbonos,

R_2 é H, alquila de 1 a 6 carbonos ou os grupos de R_1 e R_2 conjuntamente com o nitrogênio formam um anel de 4, 5, 6 ou 7 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, o referido anel de 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente sendo substituído com um ou dois grupos de COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, ciano ou halogênio ou com um ou dois grupos alquila tendo 1 a 6 carbonos, ou um ou dois carbonos dos referidos anéis sendo ligados a um oxigênio para formar grupos ceto e o referido anel de 4, 5, 6 ou 7 membros opcionalmente sendo condensado com um anel de 5 ou 6 membros aromático ou não-aromático que opcionalmente inclui 1 ou heteroátomos selecionados de N, O e S; R_3 é independentemente selecionado de H, alquila de 1 a 20 carbonos, cicloalquila de 3 a 6 carbonos, arila ou heteroarila, aril-alquila, aril-(hidróxi)alquila, heteroaril-alquila ou hetero-(hidróxi)alquila

- em que a porção alquila tem 1 a 4 carbonos, os referidos grupos arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos, ou R_3 é CO-R_7 , SO_2R_7 ou CO-O-R_7 em que R_7 é H, alquila de 1 a 20 carbonos, alquila de 1 a 20 carbonos substituído com um grupo NH_2 , NHCOR_7 ou NHCOOR_7 , arila ou heteroarila, aril-alquila ou heteroaril-alquila em que a porção alquila tem 1 a 4 carbonos, os referidos grupos arila ou heteroarila sendo opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos; as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S; as linhas tracejadas representam uma ligação ou ausência de uma ligação com a condição de que o anel contendo as linhas tracejadas seja aromático;
- 15 R_9 e R_{10} são independentemente H, alquila de 1 a 6 carbonos ou OR_{11} , ou R_9 e R_{10} conjuntamente representam NOR_{11} com a condição de que quando as linhas tracejadas entre os carbonos 2 e 3 da porção de ácido propiônico representarem uma ligação então R_{10} não exista e R_9 não é OR_{11} com a outra condição de que quando R_9 for OR_{11} então R_{10} não seja hidrogênio;
- 20 R_{11} é H, alquila de 1 a 6 carbonos ou CO-R_{12} em que R_{12} é alquila de 1 a 6 carbonos; m, n e q são números inteiros independentemente selecionados de 0, 1, 2 ou 3 com a condição de que a soma de m, n e q seja 2 ou 3;
- 25 s é zero (0) ou quando X for N então s seja zero (0) ou 1;
- W, X e Y independentemente representa um CH, CR_5 , CR_6 ou um heteroátomo selecionado independentemente de N, O e S, e
- R_5 e R_6 são independentemente selecionados de H, halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alquila substituída por halogênio de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos, fenila, ou
- 30 R_5 e R_6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formam um anel carbocíclico ou heterocíclico, o anel carbocí-

clico tendo 5 ou 6 átomos no anel , o anel heterocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel e 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S; o referido anel carbocíclico ou heterocíclico conjuntamente formado por R₅ e R₆ sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 R₉ grupos em que R₉ é independentemente selecionado de halogênio, alquila de 1 a 6 carbonos, alcóxi de 1 a 6 carbonos e tióxi de 1 a 6 carbonos ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto.

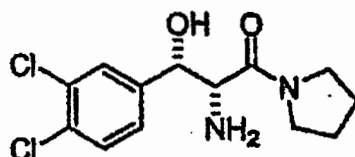
A presente invenção é também direcionada à composições farmacêuticas contendo o novo composto acima observado para ser usado como analgésicos e/ou imunoestimulantes em mamíferos, e a métodos de emprego das referidas composições farmacêuticas como analgésicos ou imunoestimulantes.

Descrição Detalhada da Invenção

Uma descrição geral dos compostos da invenção é fornecida na Seção Sumário do presente pedido para patente. A maioria dos compostos da invenção contém um ou mais centros assimétricos, de tal modo que os compostos possam existir em formas enantioméricas bem como diastereoméricas. De fato, a maioria dos compostos da presente invenção tem dois carbonos assimétricos adjacentes um ao outro e portanto existem em forma eritro ou treo, com cada destas duas formas tendo enantiômeros dextrorotativos (D) ou levorotativos (L). Embora a forma treo seja geralmente preferida de acordo com a presente invenção para atividade analgésica, a menos que seja especificamente observado de outra maneira, o escopo da presente invenção inclui todos os enantiômeros, diastereômeros e misturas racêmicas. Considerando os anteriores, deve ser claramente entendido que a designação "DL" ou "(+/-)" ou "(±)" neste pedido inclui o enantiômero dextrorotatório puro, o enantiômero levogiratório puro e todas as misturas racêmicas, incluindo misturas em que os enantiômeros estão presente em proporções iguais ou desiguais. Além disso, com vistas à simplicidade em muitas das fórmulas estruturais, tal como no exemplo abaixo, apenas um dos enantiômeros é realmente mostrado, porém quando a designação "DL" ou "(+/-)" ou "(±)" aparece, ela também inclui a forma enantiomérica (imagem de espe-

lho) da estrutura realmente mostrada na fórmula.

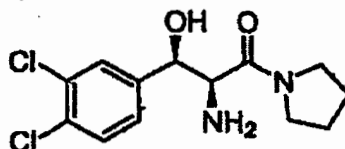
Por exemplo:



HCl

DL-treo (apenas um enantiômero mostrado)

- 5 Desse modo, no exemplo acima, apenas um enantiômero é mostrado, porém por que a designação "DL" (ou "(+/-)" ou "(±)" aparece abaixo da fórmula, seu isômero ótico



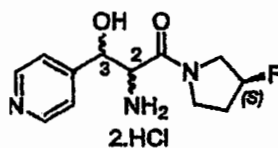
HCl

DL-treo (o outro enantiômero mostrado)

- 10 e todas as misturas racêmicas dos dois isômeros óticos são também incluídas.

No caso de alguns compostos da presente invenção, um enantiômero do treo, e em alguns casos do eritro, o enantiômero é significante-
mente mais ativo como um analgésico, do que o outro enantiômero do mes-
mo par. Por esta razão, o enantiômero isolado que é significante-
mente mais ativo do que o outro é considerado uma nova e inventiva composição mes-
mo se a mistura racêmica ou o outro enantiômero oposto do mesmo com-
posto já foram descritos na técnica anterior.

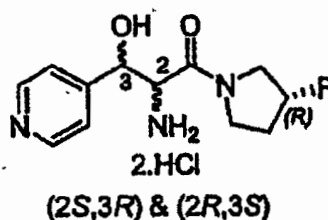
- 20 Alguns dos novos compostos da presente invenção contêm três ou mais centros assimétricos. Um exemplo é o seguinte composto



(2S,3R) & (2R,3S)

Composto 214

denominado Composto 214 na descrição. A fórmula mostrada na descrição para o Composto 214 indica dois compostos do isômero treó, porém os dois compostos indicados não são imagens de espelho um do outro, eles são diastereômeros. Outro par de isômero é mostrado e descrito como Composto 215,



Composto 215

Mantendo os exemplos anteriores na mente do leitor versado na técnica, deve ser facilmente entendido o escopo de cada exemplo descrito, embora em um amplo sentido todos os isômeros, enantiômeros e misturas racêmicas incluem-se no escopo da invenção.

O termo "alquila" na descrição geral e definição dos compostos inclui grupos alquila de cadeia linear bem como ramificada.

Falando de modo geral, os compostos da invenção podem formar sais com ácidos ou bases farmacologicamente aceitáveis, e tais sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de Fórmula 1 e de Fórmula 2 incluem-se no escopo da invenção.

Referindo-se agora aos novos compostos de Fórmula 1, em uma classe de compostos preferidos da invenção, nenhum dos grupos de W, X e Y é um heteroátomo. Dentro desta classe, são preferidos compostos em que a soma de m, n e q é 3 e o grupo aromático é não-substituído ou substituído com um ou mais halogênios, alquila de 1 a 6 carbonos, ou alquila substituída por halogênio de 1 a 6 carbonos. Compostos dentro desta classe são também preferidos em que os grupos R₅ e R₆ formam um anel carbocíclico, ou um anel heterocíclico.

Em outra classe de compostos preferidos de acordo com a Fórmula 1, uma das variáveis W, X e Y representa um heteroátomo, preferivelmente nitrogênio e a soma de m, n e q é 3.

Em ainda outra classe de compostos preferidos de acordo com Fórmula 1 uma ou duas das variáveis W, X e Y representa um heteroátomo, selecionado de N, O ou S e a soma de m, n e q é 2,

Referindo-se agora aos compostos de fórmula 1, os compostos
5 são preferidos em que R₄ é H ou um grupo acila, mais preferivelmente H.

Com referência às variáveis R₃, os compostos de acordo com fórmula 1 são preferidos em que ambos os grupos R₃ são H e onde um grupo R₃ é H e o outro é benzila, monoalogênio, dialogênio, metila ou benzila substituída por metóxi, cicloexila, uma alquila de 1 a 7 carbonos, COR₇,
10 COOR₇ em que R₇ é alquila de 1 a 15 carbonos, benzilóxi, fenila, metoxifenila, fenila substituída por monoalogênio ou dialogênio, um grupo de 2-hidróxi-1-feniletila ou um grupo alquila de 1 a 20 carbonos propriamente substituído com um grupo NH₂, NHCOR₇, ou NHCOOR₇.

Referindo-se agora às variáveis de R₁ e R₂ nos compostos de
15 fórmula 1, são preferidos compostos de acordo com a invenção em que R₁ e R₂ conjuntamente forma a pirrolidina, um 3-flúor ou a 3,3-diflúor ou uma pirrolidina substituída por 3-hidróxi, uma morfolina, uma tiomorfolina, uma piperazina, uma piperazina substituída por alquila em que o grupo alquila tem 1 a 6 carbonos, uma azetidina, uma tetraidrotiazol, uma indolina, ou um anel de
20 2H-pirrol ou R₁ e R₂ são dois grupos alquila de 1 a 3 carbonos.

Referindo-se agora aos novos compostos de fórmula 2, com respeito às variáveis W, X, Y, m, n, q, R₁, R₂, R₅, R₆, R₃ são geralmente preferidos compostos nos quais estas variáveis têm as mesmas preferências como nos compostos de fórmula 1.

25 Com respeito a R₉ e R₁₀, são geralmente preferidos compostos em que R₉ e R₁₀ são ambos hidrogênio, em que uma destas duas variáveis é hidróxi e a outra é alquila de 1 a 6 carbonos, em que os grupos R₉ e R₁₀ conjuntamente formam um grupo NOR₁₁, e em que R₉ é hidrogênio, a linha tracejada entre carbonos 2 e 3 representa uma ligação dupla e R₁₀ não existe.
30 Com respeito a R₁₁ os compostos de fórmula 2 são preferidos em que R₁₁ é H, ou COR₁₂ em que R₁₂ é alquila de 1 a 3 carbonos.

Atualmente ainda mais preferidos são os compostos de fórmula

2 em que R_1 e R_2 conjuntamente com o nitrogênio formam um anel de cinco membros, em que ambos os grupos R_3 são hidrogênio e em que um dos grupos R_3 é hidrogênio e o outro é formila.

5 Os novos compostos atualmente mais preferidos da invenção são descritos com suas fórmulas estruturais nas seguintes Tabelas e ou descrição, mostrando atividade de compostos exemplares relevantes para sua capacidade de agir como analgésicos e/ou imunoestimulantes.

Atividade Biológica, modos de Administração

10 Os novos compostos da invenção têm atividade analgésica e/ou imunoestimulante em mamíferos. Alguns dos compostos descritos na seção introdutória que em si são conhecidos na técnica, foram descritos pelos presente inventores terem também efeito analgésico em mamíferos. Para melhor conhecimento dos presente inventores a atividade analgésica ou biológica imunoestimulante dos compostos conhecidos não era conhecida antes
15 da presente descoberta.

Um ensaio ou modelo aceito na técnica para medir um efeito analgésico de um composto em dor crônica (em particular neuropatia periférica) é o modelo conhecido como *Kim and Chung* 1992, Pain 150, pp 355-363 (modelo *Chung*). Este modelo envolve a ligação cirúrgica dos nervos
20 espinhais de L5 (e opcionalmente da L6) sobre um lado em animais experimentais. Os ratos restabelecendo-se da cirurgia ganham peso e exibem um nível de atividade geral similar àquela de ratos normais. Entretanto, estes ratos desenvolvem anormalidades dos pés, onde a pata traseira é moderadamente virada e os dedos do pé são mantidos junto. Mais importantemente,
25 a pata traseira sobre o lado afetado pela cirurgia parece tornar-se sensível a estímulos mecânicos de baixo limiar e receberão dor em vez da fraca sensação de toque. Esta sensibilidade a toque normalmente não doloroso, chamado "alodinia tátil", desenvolve-se dentro da primeira semana após a cirurgia e permanece pelo menos dois meses. A resposta à alodinia inclui levantamento da pata traseira afetada para escapar do estímulo, lambendo a pata
30 e mantendo-a no ar durante muitos segundos. Nenhuma destas respostas é normalmente observada no grupo de controle.

Para produzir a alodinia tátil, os ratos são anestesiados antes da cirurgia. O sítio cirúrgico é barbeado e preparado ou com betadina ou novacaína. A incisão é feita a partir da vértebra XIII torácica para baixo em direção ao sacro. O tecido do músculo é separado da vértebra espinhal (lado esquerdo) nos níveis L4 - S2. A vértebra L6 é localizada e o processo transverso é cuidadosamente removido com uma pequena rugina para expor os nervos espinhais L4 - L6. Os nervos espinhais L5 e L6 são isolados e firmemente ligados com fio de seda 6-0. O mesmo procedimento é feito sobre o lado direito como um controle, exceto que nenhuma ligação dos nervos espinhais é realizada.

Após uma completa hemostase ser confirmada, os ferimentos são suturados. Uma pequena quantidade de ungüento antibiótico é aplicada à área incisada, e o rato é transferido para a gaiola de plástico para recuperação sob uma lâmpada de temperatura quente regulada.

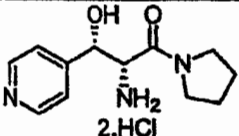
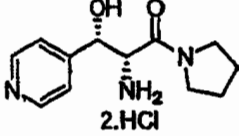
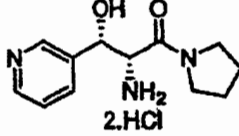
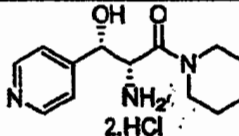
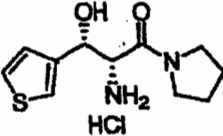
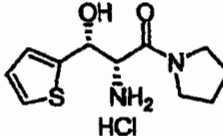
No dia da experiência, pelo menos sete dias após a cirurgia, tipicamente seis ratos por grupo de teste são administrados os fármacos de teste por injeção intraperitoneal (i.p.) ou gavagem oral (p.o.). Para administração i.p., os compostos são formulados em H₂O e administrados em um volume de 1 ml/kg de peso corporal por injeção dentro da cavidade intraperitoneal. Para administração p.o., os compostos são formulados em H₂O e administrados em um volume de 1 ml/kg de peso corporal empregando-se uma agulha de gavagem de 7,62 cm, gauge 18, que é lentamente inserida através do esôfago dentro do estômago.

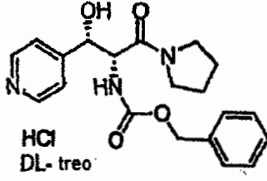
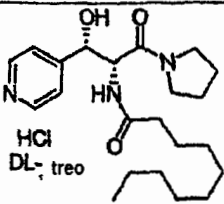
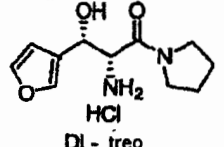
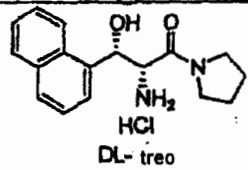
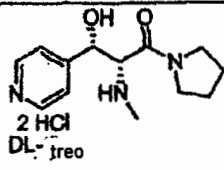
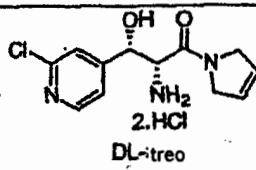
A alodinia tátil é avaliada por meio de pelos de von Frey, que são uma série de pelos finos com diferenças incrementais em rigidez. Os ratos são colocados em uma gaiola de plástico com uma base de malha de arame e deixados aclimatar durante aproximadamente 30 minutos. Para estabelecer a linha de base pré-fármaco, os pêlos von Frey são aplicados perpendicularmente através da região média plantar das patas traseiras dos ratos com força suficiente para causar ligeiro curvamento e mantidos durante 6-8 segundos. A força aplicada foi calculada para a faixa de 0,41 a 15,1 gramas. Se a pata for retirada bruscamente, é considerado uma resposta

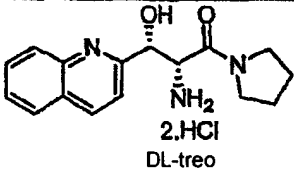
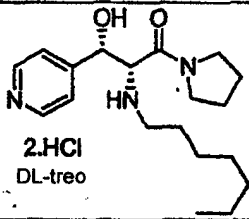
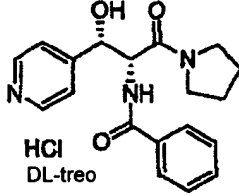
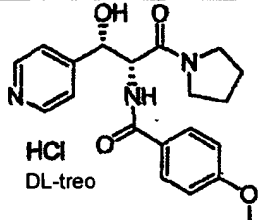
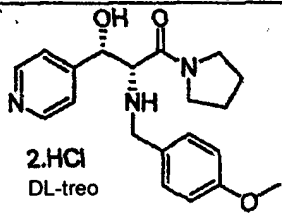
positiva. Um animal normal não responderá aos estímulos nesta faixa, porém uma pata cirurgicamente ligada será retirada em resposta a um cabelo de 1-2 gramas. O limiar de retirada da pata de 50% é determinado empregando-se o método de Dixon, W. J., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 20:441-462 (1980) pelo presente incorporado por referência. A alodinia tátil é medida antes de e 15, 30, e 60 minutos após a administração do fármaco. O limiar pós-fármaco é comparado ao limiar pré-fármaco e o reverso percentual de sensibilidade é calculado com base em um limiar normal de 15,1 gramas.

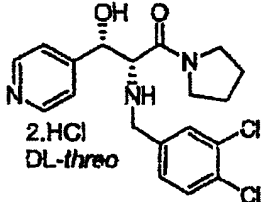
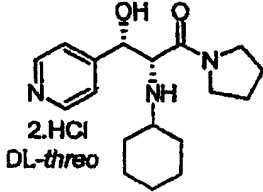
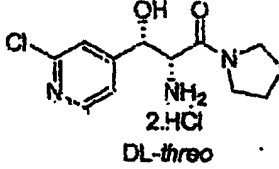
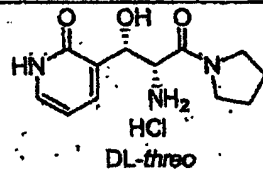
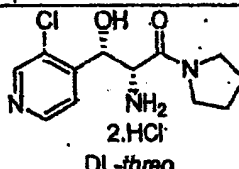
A Tabela 1 abaixo indica o grau de reversão de dor obtido no modelo de Chung com compostos exemplares da invenção. A administração intraperitoneal (i.p.) e/ou intravenosa (iv) dos compostos foi em doses variando de 1 µg/kg a 300 µg/kg ou 3 mg/kg de PO e a percentagem de pico de reverso de alodinia foi medida em 15, 30 ou 60 minutos após a administração, como é indicado na tabela. Os dados são expressos como o percentual de reversão de alodinia mais elevado (além de 3 pontos do tempo: 15 minutos, 30 minutos, ou 60 minutos pós-fármaco) com um mínimo de uma reversão de alodinia de 20% no modelo de Chung de rato. Comparações entre os grupos (tratados com fármaco vs. tratados com salina) foram feitas empregando-se teste t de duas caldas, 2-amostras, não pareado. Os compostos que não são mostrados, que não foram estatisticamente analgésicos seguindo uma dose IP de 300 µg/kg, porém podem ainda ser analgésicos. Os compostos que não exibem analgesia significativa em 100 mg/kg não são considerados serem analgésicos.

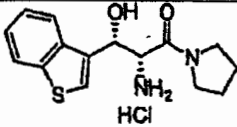
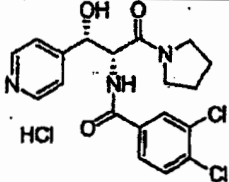
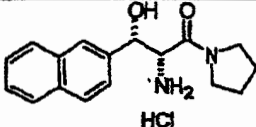
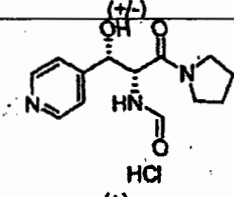
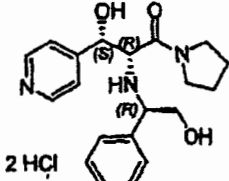
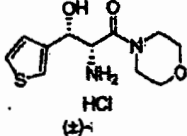
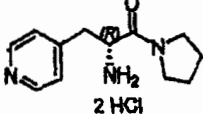
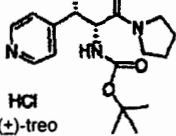
Tabela 1

22	 DL-treo	100% 60 min	3000 μ g/kg PO
22	 DL-treo	100% 60 min	100 μ g/kg IP
20	 DL-treo	92% 60 min	30 μ g/kg IP
35	 DL-threo	92% 60 min	300 μ g/kg IP
23	 DL-treo	100% 60 min	30 μ g/kg PO
24	 DL-treo	60% 60 min	300 μ g/kg IP

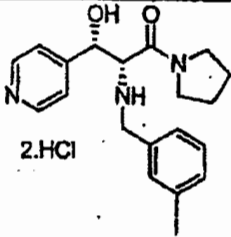
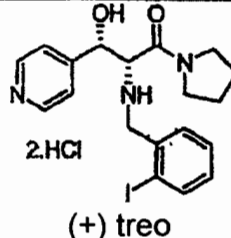
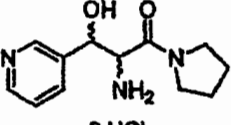
58	 HCl DL-treo	75% 60 min	300 µg/kg IP
59	 HCl DL-treo	92% 60 min	300 µg/kg IP
27	 HCl DL-treo	42% 30 min	300 µg/kg IP
29	 HCl DL-treo	47% 60 min	300 µg/kg IP
61	 2 HCl DL-treo	64% 60 min	300 µg/kg IP
34	 2 HCl DL-treo	62% 60 min	300 µg/kg IP

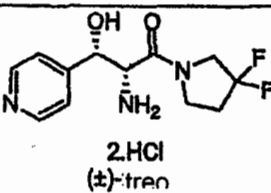
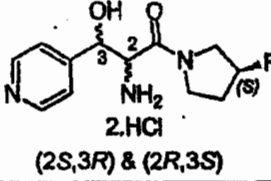
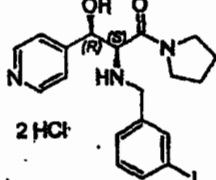
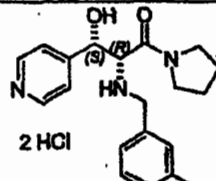
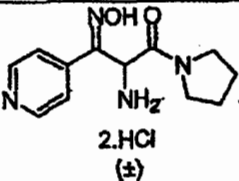
Composto n°	Fórmula química	Pico percentual de reversão de dor: tempo pós dose	µg/kg de dose, Modo de administração
30	 2.HCl DL-treo	60 min 53%	300 µg/kg IP
64	 2.HCl DL-treo	30 min 100%	300 µg/kg IP
55	 HCl DL-treo	60 min 58%	300 µg/kg IP
56	 HCl DL-treo	60 min 67%	300 µg/kg IP
67	 2.HCl DL-treo	60 min 78%	300 µg/kg IP

Composto nº	Fórmula química	Pico percentu- al de reversão de dor: tempo pós dose	Dose µg/kg, Mode of administ.
68	 2.HCl DL-threo	94% 60 min	300 µg/kg PO
69	 2.HCl DL-threo	63% 30 min	300 µg/kg IP
41	 2.HCl DL-threo	70% 60 min	300 µg/kg IP
49	 HCl DL-threo	85% 60 min	100 µg/kg IP
43	 2.HCl DL-threo	96% 60 min	300 µg/kg IP

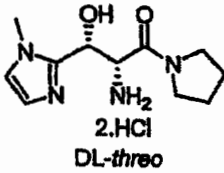
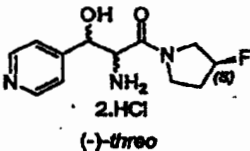
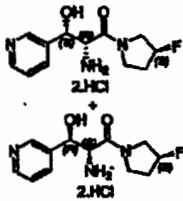
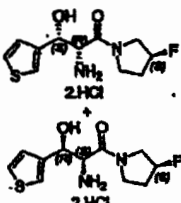
Composto nº	Fórmula Química	Pico percentual de reversão de dor: tempo pós dose	µg/kg de dose, modo de administração
26	 DL-treo	92% 60 min	300 µg/kg IP
57	 DL-treo	51% 30 min	300 µg/kg IP
28	 DL-treo	92% 60 MIN	300 µg/kg IP
Composto 216	 (±)	100% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 234	 (±)	59% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 230	 (±)	52% 30 min	300 µg/kg IP
Composto 236	 2 HCl	32% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 218	 (±)-treo	32% 60 min	300 µg/kg IP

Composto 239	 (+)-eritreo 2.HCl	75% 30 min	300 µg/kg IP
Composto 238	 (+)treo	61% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 205	 (+) treo HCl	62% 30 min	300 µg/kg IP
Composto 206	 (-) treo HCl	67% 30 min	300 µg/kg IP
Composto 240	 2 HCl	70% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 232	 (+) treo 2.HCl	80% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 220	 2.HCl (-) eritro	32% 30 min	300 µg/kg IP
Composto 210	 (+) treo HCl	78% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 221	 2.HCl (+) eritro	87% 60 min	300 µg/kg IP

Composto 227	 (+) treo	95% 30 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
Composto 226	 (+) treo	95% 60 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP
Composto 207	 (-) treo	96% 60 min	300 $\mu\text{g/kg}$ IP

Composto Nº	Fórmula Química	Pico percentual de reversão de dor: tempo pós dose	µg/kg de dose, modo de admi- nistração
Composto 213	 2.HCl (±)-trans	85% 30 min	300 µg/kg IP
Composto 214	 2.HCl (2S,3R) & (2R,3S)	86% 60 min	30 µg/kg IP
Composto 228	 2 HCl	36% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 229	 2 HCl	53% 60 min	300 µg/kg IP
Composto 224	 2.HCl (±)	51% 60 min	300 µg/kg IP

Composto N°	Fórmula Química	Pico percentual de reversão de dor: tempo pós dose	µg/kg de dose, modo de administração
Composto 215	2.HCl (2S,3R) & (2R,3S)	60 min 73%	300 µg/kg IP
Composto 219	2.HCl (±)-etireo	60 min 82%	30 µg/kg IP
Composto 203	2 HCl (-)-treo	60 min 87%	300 µg/kg IP
Composto 204	2 HCl (+)-treo	60 min 50%	300 µg/kg IP
Composto 40	2.HCl DL-treo	60 min 47%	300 µg/kg IP
Composto 247	2.HCl	60 min 42%	300 µg/kg IP

Composto N°	Fórmula Química	Pico percentual de reversão de dor: tempo pós dose	µg/kg de dose, modo de administração
Composto 254	 DL-threo 2.HCl	60 min 62%	300 µg/kg IP
Composto 248	 (-)-threo 2.HCl	60 min 59%	30 µg/kg IP
Composto 255	 2.HCl	60 min 60%	300 µg/kg IP
Composto 256	 2.HCl	60 min 62%	300 µg/kg IP

Um método aceito pela técnica para avaliar a imunoestimulação compreende a administração sistêmica de compostos para testar a capacidade de estimular o sistema imune, possivelmente devido à super-regulação não específica do sistema hemolinforreticular. Esta super-regulação pode resultar em números aumentados de linfócitos de ambas as linhagens de célula T e B. Embora o aplicante não deseje ser ligado pela teoria biológica da imunoestimulação, a eficácia imunoestimulatória real dos compostos pode ser demonstrada *em vivo* ensaiando o tamanho esplênico em resposta à administração do composto teste aos ratos de espécie de teste de laborató-

rio. Animais dosados em 200 mg/kg de Composto 22 desta invenção exibiram um aumento percentual de vinte e cinco em tamanho de baço que demonstra potencial imunoestimulador do composto. Falando de modo geral, qualquer composto que exibe aumento esplênico seguindo dosagem de 200 mg/kg ou menos pode ser considerado um imunoestimulante.

Modos de Administração:

Os compostos da invenção podem ser administrados em dosagens farmacologicamente eficazes. Tais dosagens são normalmente a dose mínima necessária para obter o efeito terapêutico desejado; no tratamento de dor crônica, esta quantidade seria aproximadamente aquela necessária para reduzir o desconforto causado pela dor para níveis toleráveis. Para adultos humanos tais doses geralmente serão na faixa de 0,1 - 5000 mg/dia; mais preferivelmente na faixa de 1 a 3000 mg/dia, ainda mais preferivelmente na faixa de 10 mg a 1000 mg/dia. Entretanto, a quantidade real do composto a ser administrado em qualquer caso dado será determinada por um médico, levando em consideração as circunstâncias relevantes, tal como a severidade da dor, a idade e peso do paciente, a condição física geral do paciente, a causa da dor, e a rotina de administração.

Os compostos são úteis no tratamento de dor em um mamífero; particularmente um ser humano. Preferivelmente, ao paciente será dado o composto oralmente em qualquer forma aceitável, tal como um comprimido, líquido, cápsula, pó e similares. Entretanto, outras rotinas podem ser desejáveis ou necessárias, particularmente se o paciente sofre de náusea. Tais outras rotinas podem incluir, sem exceção, modos de liberação transdérmica, intraperitoneal, parenteral, subcutânea, intranasal, intratecal, intramuscular, intravenosa e intrarretal. Outro aspecto da invenção é representado por composições terapêuticas compreendendo os novos compostos da invenção e sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos e um excipiente farmacologicamente aceitável. Um tal excipiente pode ser um veículo ou um diluente; este é geralmente misturado com o composto ativo, ou permitido diluir ou incluir o composto ativo. Se um diluente, o veículo pode ser material sólido, semissólido, ou líquido que age como um excipiente ou veículo para

o composto ativo. As formulações podem também incluir agentes de umec-
tação, agentes emulsificantes, agentes preservantes, agentes adoçantes,
e/ou agentes aromatizantes. Se usada como em uma forma oftálmica ou
infusão, a formulação geralmente conterá um ou mais sais para influenciar a
5 pressão osmótica da formulação.

Em outro aspecto, a invenção é direcionada a métodos para o
tratamento de dor, particularmente dor crônica, através da administração de
um ou mais dos novos, ou de outra maneira conhecidos, compostos da in-
venção, ou de sais farmacologicamente aceitáveis destes a um mamífero em
10 necessidade deste. Como acima indicado, o composto geralmente será for-
mulado em uma forma consistente com o modo desejado de liberação.

Os compostos da invenção que são imunoestimulantes são ad-
ministrados submetidos aos mesmos princípios básicos como os compostos
tendo atividade analgésica, em doses que são melhor determinadas em uma
base de caso por caso e/ou espécie por espécie e, em caso de seres huma-
nos, em tempos em uma base de paciente-por-paciente. Falando de um mo-
do geral, a dose eficaz será na faixa de 10 µg/kg a 200 mg/kg.

Neste sentido observa-se que os compostos da configuração
trans são mais prováveis de ter a atividade analgésica, os compostos da con-
figuração *eritro* são mais prováveis de ter atividade imunoestimulante, e en-
tre os compostos *eritro* aqueles com uma configuração *S* no carbono 2 da
porção de ácido propiônico são prováveis de ter atividade imunoestimulante
mais forte.

25 MÉTODOS SINTÉTICOS PARA OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS DA IN- VENÇÃO, EXPERIMENTAIS.

O composto da invenção pode ser sintetizado utilizando-se os
métodos sintéticos descritos no experimental abaixo, ou tais modificações
dos métodos experimentais abaixo descritos que tornar-se-ão facilmente
evidentes para aqueles versados na técnica levando em consideração a pre-
sente descrição.

GERAL

Os espectros de ¹H-RMN foram registrados em temperatura am-

biente com um espectrômetro Avance 300 (Bruker). Os compostos foram analisados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) usando um Waters Autopurification System equipado com bomba Waters 2525, um detector de disposição de fotodiodo Waters 2696, e uma coluna XTerra (Part. nº 186000482, 5 µm, C18, 4,5 x 50 mm).

O método de HPLC usado foi um gradiente de 5% de solvente B a 100% em 7 minutos. O solvente A foi H₂O com 0,05% de TFA e o solvente B foi CH₃CN com 0,05% de TFA (Método A).

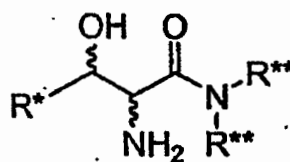
Os pontos de fusão foram avaliados com um aparato de ponto de fusão Büchi B-545 e estavam incorretos. Para isolar produtos de reação o solve foi removido por evaporação empregando-se um evaporador giratório a vácuo, a temperatura do banho de água não excedendo a 40°C.

Configuração absoluta de compostos da invenção, onde aplicável, pode, falando de modo geral, ser determinada de acordo com métodos conhecidos no estado da técnica, tal como cristalografia de raio x. Os compostos 203 e 204 são mencionados como exemplos para os quais as configurações absolutas foram determinadas por análise de cristalografia de raio x do correspondente sal de ácido canforsulfônico de (1S)-canfanilamida D-(10). Como um resultado, o Composto 204 foi designado (2S, 3R). Seu enantiômero, o Composto 203 foi designado por revelia à configuração absoluta (2R, 3S).

ROTINAS SINTÉTICAS GERAIS

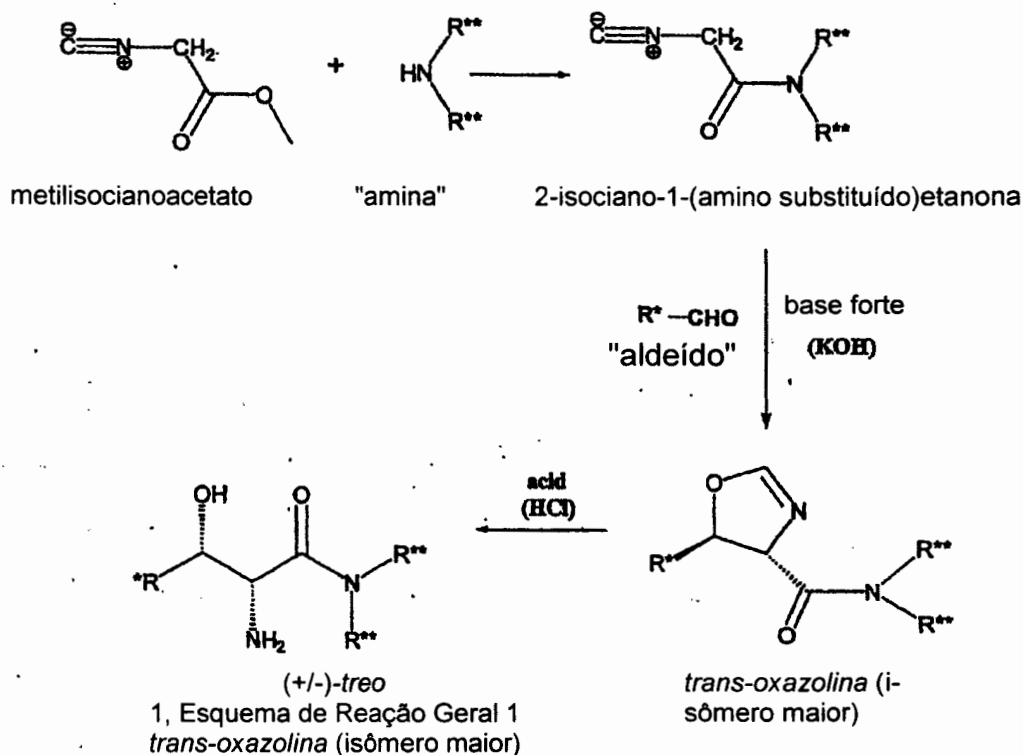
O composto da invenção pode ser sintetizado utilizando os métodos sintéticos descritos em um sentido geral imediatamente abaixo e em maiores detalhes na seção experimental do presente pedido, ou por tais modificações dos métodos experimentais descritos abaixo que tornar-se-ão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica levando em consideração a presente descrição.

Uma rotina sintética geral para novos compostos da invenção que são amidas de ácido (+/-)-*treo*-3-hidróxi-2-aminopropiônico substituído da Estrutura Generalizada é descrita abaixo.



Estrutura Geral 1

- Na Estrutura Geral 1, em consideração à simplicidade de descrição R^* substancialmente corresponde à estrutura de anel de 5, 6, ou 7 membros no lado esquerdo de Fórmula 1 (como a fórmula é representada no Sumário e nas presente reivindicações) e R^{**} substancialmente corresponde aos grupos R_1 na Fórmula

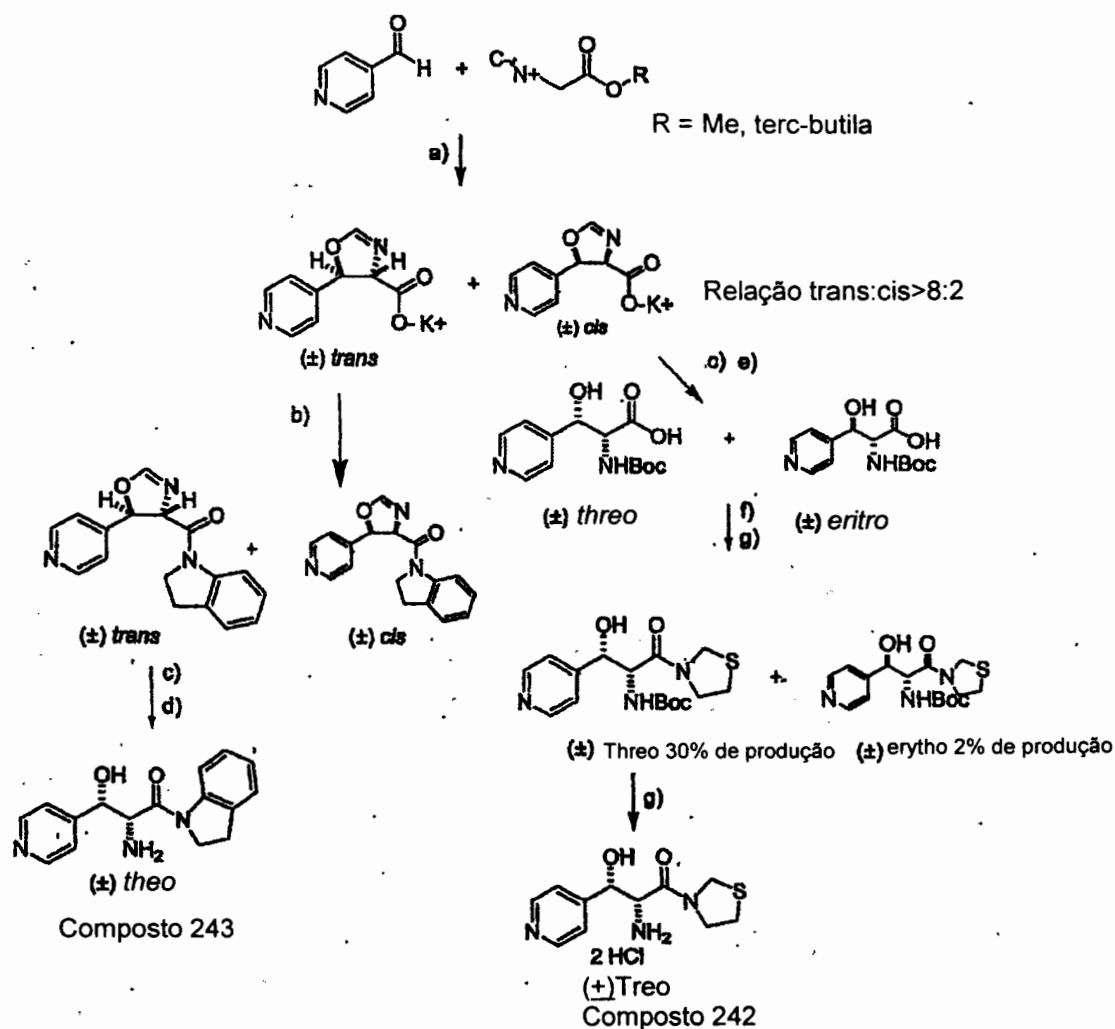


- Desse modo, de acordo com o Esquema Geral 1, isocianoacetato de metila (ou isocianoacetato de etila comercialmente disponível) é reagido com uma "amina" que inclui os grupos R^{**} para fornecer o derivado de amida de ácido 2-isocianoacético mostrado no esquema geral. Os exemplos típicos para as aminas usadas na reação são pirrolidina, piperidina, azetidina, morfina, 2,5-diidro-1H- pirrol, dialquilaminas tal como dietilamina, 3-flúor-, 3,3-diflúor ou pirrolidinas substituídas por 3-hidróxi. Exemplos específicos destas "aminas" abundam na descrição experimental. O derivado de

amida de ácido 2-isocianoacético é então reagido na presença de base (tal como KOH) com um "aldeído" que inclui o grupo R* para fornecer uma *trans* "oxazolina" com diastereosseletividade elevada (relações *trans:cis* > 97:3) como mostrado no esquema de reação geral 1. A *trans* oxazolina é então

5 tratada com um ácido forte, tal como HCl, para abrir o anel e para fornecer as amidas de ácido *treo*-3-substituído-3-hidróxi-2-amino-propiónico (com relações de *treo:eritro* geralmente > 97:3) da invenção como mostrado no Esquema Geral 1.

- Os compostos de Fórmula 1 em que o grupo amino de fórmula
- 10 $\text{NH}(\text{R}^{**})_2$ é um nucleófilo mais fraco, tal como indolina, tiomorfolina e os similares, podem ser feitos como ilustrado no Esquema de Reação 2 para a síntese de diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 243 e diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 242.



a) KOH, MeOH; b) Indolina, EDCI, TEA, HOBT, CH_2Cl_2 , c) HCl (1M) em MeOH d) i. Cromatografia de Sílica-gel. ii. HCl (0,1M) em *i*-PrOH e) BOC_2O , NaOH, Dioxano. f) Tiazolidina, EDCI, TEA, HOBT, CH_2Cl_2 ; g) Cromatografia de Sílica-gel g) HCl (1M) em MeOH.

5 Esquema de Reação 2

No Esquema de Reação 2 EDCI representa cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida; HOBT representa 1-hidroxibenzotriazol; BOC_2O representa di-*t*-butil-dicarbonato e TEA representa trietilamina.

10 Como será facilmente entendido por aqueles versados na técnica, para uma rotina sintética mais geral, tal como aquela mostrada no Esquema de Reação 2, o grupo 4-piridila pode ser substituído com um grupo R^* (como definido com relação ao Esquema 1) e a indolina pode ser substituída com outras aminas nucleofílicas fracas da fórmula $\text{NH}(\text{R}^{**})_2$ (R^{**} defi-

nido como no contexto do Esquema de Reação 1) para fornecer outros compostos de fórmula 1 análogo aos compostos 242 e 243.

Os compostos isomericamente puros e/ou enantiomericamente puros e outros derivados das amidas de ácido 3-substituído-3-hidróxi-2-amino-propiónico são obtidos por técnicas de separação e reações que, por si próprias, são bem-conhecidas pelo químico sintético. A seção experimental da presente invenção abunda em exemplos de tais técnicas de separação e reações. Algumas das técnicas de separação típicas e reações são geralmente descritas abaixo.

10 A separação de isômeros *treo* e *eritro*, quando ambos são formados nas reações induzindo a compostos da invenção, podem tipicamente ser separados por métodos cromatográficos. Os isômeros *treo* mais abundantemente formados podem também ser convertidos nos isômeros *eritro* oxidando para o nível de cetona o grupo de hidroxila na posição 3 da porção de ácido propanóico e subsequentemente reduzindo a cetona resultante para o nível de hidroxila. (Veja, por exemplo, a Preparação de Composto 219).

A separação e misturas enantioméricas podem ser realizadas em colunas Chiralpack que são bem-conhecidas na técnica. (Veja, por exemplo, a Preparação de Composto 204).

20 A função de amino na posição 2 da porção de ácido propanóico é, falando de modo geral, mais reativa para acilação e carbamoilação do que o grupo hidroxila na posição 3. Portanto, os derivados acilados da função de 2-amino podem ser preparados empregando-se cloretos de acila tais como cloreto de acetila e cloreto de hexanoíla. (Veja, Método G e a Preparação de Composto 51). Os derivados de carbamato da função de 2-amino podem ser obtidos empregando-se cloroformiatos, tais como benzilcloroformiato. (Veja, por exemplo, a Preparação de Composto 58). A função de carbamoila de butila terciária pode também servir como um grupo de proteção removível da função de 2-amino, (veja, por exemplo a Preparação de Compostos 219 e 25 224). Quando a função 2-amino dos compostos da invenção é já acilada ou transporta um grupo carbamoíla, então o grupo 3-hidróxi da porção de ácido propanóico pode ser submetida à acilação por reagentes tais como anidrido 30

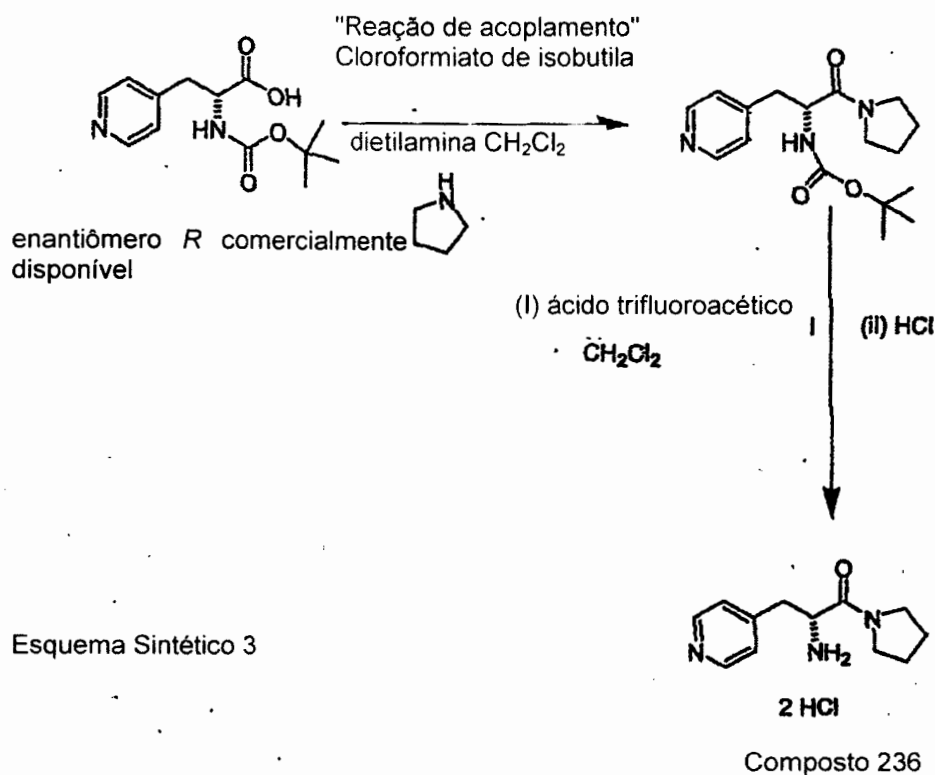
acético. (Veja, por exemplo, a Preparação de Composto 217).

A alquilação da função de 2-amino é facilmente realizada por condensação do composto transportando o grupo 2-NH₂ com um aldeído para obter um intermediário de base Schiff que pode ser reduzido, sem isolamento, para fornecer o composto de N-alquila, arilalquila ou heteroarilalquila. O procedimento descrito para a preparação do Composto 234 pode ser generalizado para preparar compostos da invenção em que a função de 2-amino transporta um grupo aril(hidróxi)alquila ou heteroaril(hidróxi)alquila.

Diversos compostos da invenção de Fórmula 2 podem ser obtidos por derivatização de compostos de Fórmula 1, ou por tal modificação das rotinas sintéticas induzindo a compostos de Fórmula 1 que tornar-se-ão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica levando em consideração a presente descrição. Por exemplo, os compostos de Fórmula 2 em que R₉ é OH ou OR₁₁ e R₁₀ é alquila podem ser feitos empregando-se uma "cetona" transportando o grupo R₁₀, em vez do "aldeído" no Esquema de Reação Geral 1.

Os compostos de Fórmula 2 em que os grupos R₉ e R₁₀ conjuntamente formam um grupo oxima (NOH) podem ser obtidos oxidando-se o grupo 3-hidroxila da porção de ácido propanóico para o estágio de cetona e reagindo-se a cetona resultante com hidroxilamina.

Outra rotina sintética geral para preparar diversos compostos de Fórmula 2 é ilustrada no Esquema Sintético 3 adaptado para sintetização de diidrocloridrato de (R)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona, o Composto 236 da presente invenção.



Como será facilmente entendido por aqueles versados na técnica, para uma rotina sintética mais geral, tal como aquela mostrada no Esquema Sintético de Reação 3, o grupo 4-piridila pode ser substituído com um grupo R^* (como definido com relação ao Esquema 1) e a pirrolidina pode ser substituída com aminas da fórmula $\text{NH}(\text{R}^{**})_2$ (R^{**} definida como com relação ao Esquema de Reação 1) para fornecer outros compostos de fórmula 2 análogos ao composto 236 ou a seu enantiômero diidrocloridrato de (5)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 240.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA SÍNTESE DE COMPOSTOS PREFERIDOS

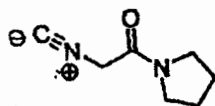
10 (EXPERIMENTAL)

Preparação de composto 12

2-iodiano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098,

A isocianoacetato de metila agitado e resfriado (0°C) (96% grau técnico, 5,0 g, 47,8 mmols) foi lentamente adicionado em 0,75 hora pirrolidina (6,5 mL, 78 mmols). A mistura foi agitada durante 1,5 horas com resfriamento continuado e em seguida concentrada. O óleo resultante foi coevaporado duas vezes de CH_2Cl_2 :hexano para remover a pirrolidina residual. 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 foi obtido como um sólido ama-

relo (6,85 g, 98% de produção) e usado na etapa seguinte sem purificação.

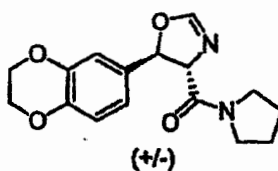


BLE 04098

PM: 138,17; Produção: 98%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C) = 73,9, ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,81-2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,35-3,45 (m, 2H, -NCH₂), 3,50-3,60 (m, 2H, -NCH₂), 4,23 (s, 2H, CH₂CO).

5 *trans*-(4,5-diidro-5-(2,3-diidrobenzo[*b*] [1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio (0,43 mg, 7,60 mmols) em MeOH (6,5 mL), foram adicionados sucessivamente 1,4-benzodioxan-6-carboxaldeído (1,31 g, 7,96 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmols). A solução foi agitada 3 horas a 0°C e em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc (100 mL) e água. A camada orgânica foi combinada com 2 extratos de EtOAc adicionais (2 x 100 mL), lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. A concentração forneceu um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (EtOAc) para produzir, após evaporação e secagem, *trans*-4,5-diidro-5-(2,3-diidrobenzo[*b*] [1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 como um óleo incolor (1,76 g, 89% de produção).



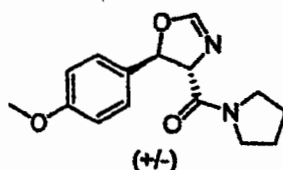
BLE 04100

PM: 440,49; Produção: 89%; óleo incolor.
20 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,59 (m, 3H, 1,5xCH₂N), 3,85-4,00 (m, 1H, 0,5xCH₂N), 4,26 (s, 4H, CH₂O), 4,59 (dd, 1H, J= 7,5 Hz, J= 2,2 Hz, CH-N), 6,00 (d, 1H, J= 7,5 Hz, CH-O), 6,75-6,90 (m, 3H, ArH), 7,00 (d, 1H, J= 2,2 Hz, CH=N).

trans-(4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA

07074,

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio (0,37 g, 6,57 mmols) em metanol (30 mL) foi adicionada uma mistura de 4-metóxi- benzaldeído (0,88 mL, 7,23 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,0 g, 6,57 mmols). A solução foi agitada 4 horas com resfriamento continuado e em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi combinada com extra-
 5 tos de acetato de etila adicionais, lavada com cloreto de sódio aquoso e se-
 cada sobre MgSO₄. A concentração forneceu um produto bruto como um
 10 sólido vítreo. Cromatografia *flash* sobre sílica (acetato de etila) produziu
trans-(4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA
 07074 como um sólido amarelo pálido (1,2 g, 90,5%).



SLA 07074

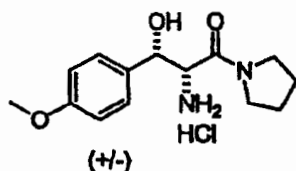
PM: 274,32; Produção: 90,5%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 91,2. Rf: 0,30 (EtOAc).

15 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75 - 2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40 - 3,58 (m, 3H, CH₂N), 3,52 (s, 3H, CH₃O), 3,88 - 3,98 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,06 (d, 1H, J = 7,6 Hz, CH-O), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH), 7,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz, ArH). MS-ESI m/z (% rel. Int.): 275,1 ([MH]⁺, 10), 247,1 (100). HPLC: Método A, detecção UV 280
 20 nm, SLA 07074 TR = 5,2 minutos, área de pico de 92%.

Cloridrato de DL-treo -2-amino-3-hidróxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan- 1-ona SLA 07078,

A uma solução agitada de *trans*-(4,5-diidro-5-(4-metoxifenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07074 (1,61 g, 5,93 mmols) em meta-
 25 nol (13 mL) foi adicionado ácido clorídrico (1 mL). Após aquecer a 50°C du-
 rante 3 horas a mistura de reação foi concentrada e o óleo amarelo resultan-
 te foi coevaporado duas vezes com acetato de etila antes de solidificar. Tritu-
 ração (acetato de etila) e secagem forneceu cloridrato de DL-treo-2-amino-3-

hidróxi-3-(4-metoxifenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07078 como um sólido (1,64 g, 93%).

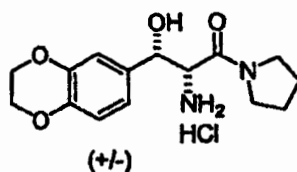


SLA 07078

PM: 300,78; Produção: 93%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 177,0, ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,32-1,50 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,50-1,88 (m, 3H, 1,5xCH₂),
 5 2,15-2,28 (m, 1H, CH₂N), 3,15-3,42 (m, 3H, 1,5xCH₂N), 3,79 (s, 3H, CH₃O), 4,06 (d, 1H, J= 9,2 Hz, CH-N), 4,78 (d, 1H, J= 9,2 Hz, CHO), 6,94 (d, 2H, J= 8,5 Hz, ArH), 7,34 (d, 2H, J= 8,5 Hz, ArH), ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,6, 47,2, 47,6, 55,9, 59,6, 73,9, 115,0 (2xC), 128,9 (2xC), 132,5, 161,7, 166,4,

Cloridrato de DL-treo -2-amino-3-(2,3-diidrobenzo[b] [1,4]dioxin-
 10 6-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 12,

A uma solução agitada de *trans*-4,5-diidro-5-(2,3-diidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04100 (1,74 g, 5,77 mmols) em metanol (15 mL) foi adicionado ácido clorídrico (1 mL). Após aquecer a 50°C durante 3 horas a mistura de reação foi concentrada e o óleo
 15 amarelo resultante foi coevaporado duas vezes com acetato de etila antes de solidificar. Trituração (acetato de etila) e secagem forneceu cloridrato de DL-treo-2-amino-3- (2,3 -diidrobenzo [b] [1,4]dioxin-6-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 12 como um sólido (1,85 g, 95%).



Composto 12

20 PM: 328,79; Produção: 95,0%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 176,2, ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,42 - 1,58 (m, 1H, 0,5 x CH₂), 1,58 - 1,70 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,70-1,88 (m, 2H, CH₂), 3,20 - 3,45 (m, 4H, 2xN-CH₂), 4,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz, CH-N), 4,25 (s, 2H, OCH₂), 4,75 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CH-O), 4,89

(s, 2H, OCH₂), 6,82 - 6,95 (m, 3H, ArH),

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,7, 47,3, 47,6, 59,5, 65,7, 73,6, 116,4, 118,3, 120,3, 133,7, 145,1, 145,6, 166,4,

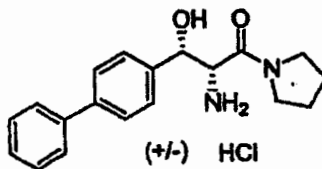
Preparação de Composto 18.

5 Método B:

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio (380 mg, 5,80 mmols) em MeOH (5 mL) foram adicionados sucessivamente aldeído (5,80 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,8 g, 5,8 mmols). A solução foi agitada 3 horas a 0°C e em seguida concentra-
10 da. O resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ (100 mL) e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. Con-
centração forneceu um produto bruto que foi purificado por cromatografia de
coluna em sílica (cicloexano:EtOAc = 70:30 a 0:100) para produzir, após e-
vaporação e secagem, uma oxazolina intermediária. A uma solução agitada
15 de oxazolina em metanol (15 mL) foi adicionado ácido clorídrico (1 mL, 12
mmols). Após aquecer a 60°C durante 2 horas, a mistura de reação foi em
seguida concentrada e o óleo amarelo resultante foi coevaporado duas ve-
zes com MeOH antes da solidificação. Trituração em EtOAc:MeOH = 10:1
seguida por filtragem forneceu composto título como um sólido branco.

20 cloridrato de DL-treo-2-amino-3 -(bifenil-4-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il) pro-
pan-1-ona Composto 18.

O composto foi preparado de acordo com o método B com 4-
fenilbenzaldeído (1,05 g, 5,78 mmols). Cloridrato de DL-treo-2-amino-3-
(bifenil-4- il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 18 foi obtido
25 como como um sólido marrom pálido (0,55 g, 28% de produção).



Composto 18

PM: 346,85; Produção: 28%; Sólido marrom pálido; Ponto de fusão (°C):
197,3, ¹H - NMR (CD₃OD, δ): 1,25 - 1,42 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,50 - 1,60 (m,
1H, 0,5xCH₂), 1,60 - 1,80 (m, 1H, 0,5xCH₂), 2,20 - 2,30 (m, 2H, N - CH₂),

3,15 - 3,30 (m, 2H, N - CH₂), 3,30 - 3,45 (1H, m, N - CH₂), 4,13 (d, 1H, J = 9,2 Hz, CH - N), 4,85 - 4,95 (m, 1H, CH - O), 7,32 - 7,38 (m, 1H, ArH), 7,46 (dd, 2H, J = 7,1 Hz, J = 7,8 Hz, ArH), 7,52 (d, 2H, J = 8,3 Hz, ArH), 7,58 - 7,70 (m, 4H, ArH), ¹³C - NMR (CD₃OD, δ): 24,8, 26,5, 47,2, 47,6, 59,5, 78,7, 127,9, 128,1, 128,2, 128,8, 130,0, 139,7, 141,6, 143,3, 166,3.

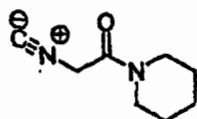
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 311,2 ([MH]⁺, 60).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 18 TR = 4,50 minutos, área de pico de 99,9%.

Preparação de derivados de 2-isociano: SLA 07116B, SLA 07116C, SLA 07118, SLA 07130A, SLA 07178, e SLA 07184A.

2-isociano-1-(piperidin-1-il)etanone SLA 07116B.

Preparado de acordo com o método B com isocianoacetato de metila (2,46 g, 24,63 mmols) e piperidina (3,22 mL, 37,85 mmols). A mistura de reação foi agitada 1 hora em TR e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com 10% ácido cítrico aquoso (2 x 25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. 2-isociano-1-(piperidin-1-il)etanona SLA 07116B foi obtido como um sólido laranja (3,13 g, 83% de produção).



SLA 07116B

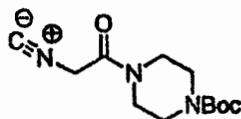
SLA 07116B

PM: 152,19; Produção: 83%; Sólido laranja; Ponto de fusão (°C): 81,6, ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,56 - 1,74 (m, 6H, CH₂C), 3,33 (t, 2H, J= 5,7 Hz, CH₂N), 3,58 (t, 2H, J= 5,7 Hz, CH₂N), 4,29 (s, 2H, CH₂CO).

terc-butil 4-(2-isocianoacetil)piperazina-1-carboxilato SLA 07116C.

Preparado de acordo com o método B com isocianoacetato metila (2,51 g, 25,29 mmols) e éster de terc-butila de ácido piperazina-1-carboxílico (6,28 g, 33,85 mmols). A mistura de reação foi agitada 1 hora em TR e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com 0% de ácido cítrico aquoso (2 x 25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. 4-(2-isocianoacetil) piper-

razina-1-carboxilato de *terc*-butila SLA 07116C foi obtido como um óleo incolor (0,41 g, 6,5% de produção).



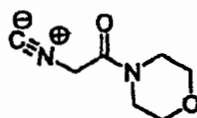
SLA 07116C

PM: 253,14; Produção: 6,5%; Óleo incolor.

^1H -RMN (CDCl_3 δ): 1,47 (s, 9H, tBu), 3,38 (t, 2H, $J = 5,3$ Hz, CH_2N), 3,45 -
5 3,53 (m, 4H, CH_2N)₃ 3,62 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz₃ CH_2N)₃ 4,32 (s, 2H, CH_2CO).

2-isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118.

Preparado de acordo com o método B com isocianoacetato metila (2,51 g, 25,30 mmols) e morfolina (3,30 mL, 38,05 mmols). A mistura de reação foi agitada 24 horas em TR e em seguida concentrada. O resíduo foi
10 dissolvido em diclorometano (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com 10% ácido cítrico aquoso (2 x 25 mL), secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. 2-isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118 foi obtido como um óleo marrom (2,28 g, 58% de produção).



SLA 07118

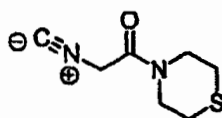
PM: 154,17; Produção: 58%; Óleo marrom.

15 R_f : 0,20 (EtOAc: cicloexano = 50:50).

^1H -RMN (CDCl_3 δ): 3,42 (t, 2H, $J = 4,9$ Hz, CH_2N)₃ 3,65 (t, 2H₃ $J = 5,1$ Hz₃ CH_2N)₃ 3,73 (t, 4H₃ $J = 5,0$ Hz, CH_2O), 4,31 (s, 2H, CH_2CO).

2-isociano-1-tiomorfolinoetanona SLA 07130A.

Preparado de acordo com o método B com isocianoacetato de metila (2,50 g, 25,28 mmols) e tiomorfolina (4,25 mL, 37,85 mmols). A mistura de reação foi agitada 22 horas em TR e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com 10% ácido cítrico aquoso (2 x 25 mL), secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. 2-isociano-1-tiomorfolinoetanona SLA 07130A foi obtido como
20 um sólido amarelo (3,05 g, 71% de produção).



SLA 07130A

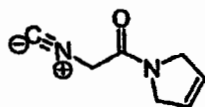
PM: 170,23; Produção: 71%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 144,4,

R_f: 0,35 (EtOAc:cicloexano = 50:50).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,68 (m, 4H, 2xCH₂S), 3,67 (m, 2H, N-CH₂), 3,90 (m, 2H, N-CH₂), 4,31 (s, 2H, COCH₂).

5 2-isociano-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)etanona SLA 07178,

Preparado de acordo com o método B com isocianoacetato metila (1,00 g, 10,10 mmols) e diidro-1H-pirrol (1,01 mL, 15,15 mmols). A mistura de reação foi agitada 5 horas a 50°C e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com 10% ácido cítrico aquoso (2 x 25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. 2-isociano-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)etanona SLA 07178 foi obtido (1,0 g, 73% de produção) como um sólido amarelo.



SLA 07178

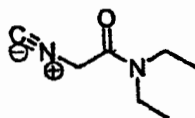
PM: 136,15; Produção: 73%; Sólido amarelo.

R_f: 0,35 (EtOAc:cicloexano = 50:50).

15 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,23 (s, 4H, 2xCH₂N), 4,31 (s, 2H, CH₂N), 5,80 - 5,86 (m, 1H, CH=C), 5,90 - 5,95 (m, 1H, CH=C).

N,N-dietil-2-isocianoacetamida SLA 07184A.

20 Preparado de acordo com o Método B com isocianoacetato de metila (2,50 g, 25,29 mmols) e dietilamina (1,96 mL, 37,94 mmols). A mistura de reação foi agitada 5 horas a 50°C e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e a camada orgânica foi lavada com 10% ácido cítrico aquoso (2 x 25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. N,N-dietil-2-isocianoacetamida SLA 07184A foi obtido (1,213 g, 34% de produção) como um óleo marrom.



SLA 07184A

PM: 140,18; Produção: 34%; Óleo marrom.

R_f: 0,35 (EtOAc:cicloexano = 50:50).

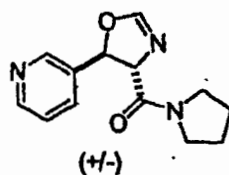
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,15 - 1,26 (m, 6H, CH₃), 3,21 - 3,30 (m, 2H, CH₂N), 3,38 - 3,45 (m, 2H, CH₂N), 4,26 (s, 2H, CH₂CO).

5 Preparação de oxazolinas: BLE 04110B, SLA 07122A, SLA 07124A. SLA 07124B, SLA 07132, BLE 04110A. Composto 19, BLE 04124A. BLE 04124B. BLE 04124C, BLE 04124D, BLE 04130B, BLE 04130C, BLE 04130D, BLE 04136B, BLE 04136C. BAL 01016, BLE 04136D, BAL 01014, SLA 07194A, SLA 07174, BAL 01028A, BLA 01028B, SLA 07158 e SLA
10 07180,

trans-(4,5-diidro-5-(piridina-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110B.

Método geral D para formação de oxazolinas:

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio
15 (0,55 g, 9,80 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionado uma mistura de carboxaldeído de 3-piridina (1,03 mL, 10,84 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (1,50 g, 10,86 mmols). A solução foi agitada 3 horas a 0°C e em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (100 mL) e água. A camada orgânica foi combinada com dois extratos de
20 acetato de etila adicionais (2x100 mL), lavada com cloreto de sódio aquoso e secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. Concentração forneceu um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂: MeOH = 98:2) para produzir *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-3-il)oxazol-4-il) (pirrolidin-1- il)metanona BLE 04110B (0,95 g, 39% de produção) como um sólido
25 amarelo pálido.



BLE 04110B

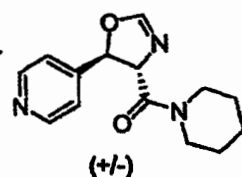
PM: 245,28; Produção: 39%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 107,0,

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78 - 2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40 - 3,61 (m, 3H, CH₂N), 3,9 - 4,04 (m, 1H, CH₂N), 4,59 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,21 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 7,04 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,33 (m, 1H, ArH), 7,64 (m, 1H, ArH), 8,59 (d, 2H, J = 2,8 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 75,7, 79,3, 123,7, 133,5, 135,3, 147,6, 149,9, 155,2, 166,2.

trans-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 07122A.

10 SLA 07122 A foi preparado de acordo com o método D empregando 2- isociano-1-(piperidin-1-il)etanona (0,4 g, 26,3 mmols), hidróxido de potássio (0,15 g, 26,7 mmols) em metanol (5 mL) e piridin-4-carbaldeído (0,37 mL, 40,9 mmols). A solução foi agitada 20 horas a 0°C. *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 07122A foi obtido como um sólido amarelo (0,353 g, 52% de produção).



SLA 07122A

PM: 259,30; Produção: 52%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 111,7, R₇: 0,80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,55 - 1,78 (m, 6H, 3xCH₂), 3,45 - 3,60 (m, 2H, CH₂N), 3,70 - 3,85 (m, 2H, CH₂N), 4,60 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 2,3 Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz, CH=N), 7,23 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,6 Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH).

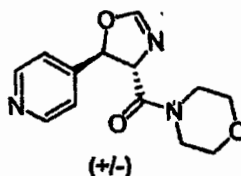
trans-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 07124A.

SLA 07118 foi preparado de acordo com o método D empregando-se 2-isociano-1-morfolinoetanona (0,40 g, 25,95 mmols), hidróxido de potássio (0,146 g, 26,0 mmols) em metanol (5 mL) e piridin-4-carbaldeído (0,36 mL, 40,4 mmols). A solução foi agitada 22 horas a 0°C. *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 07124A foi obtido como um sólido amarelo (0,168 g, 25% de produção).

Inserir fórmula p 49 do original

- 10 PM: 261,28; Produção: 25%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 90,5, R_f: 0,30 (EtOAc:cicloexano = 20:80).
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,46 - 4,02 (m, 8H, 2xCH₂O, 2xCH₂N), 4,56 (dd, 1H, J= 7,8 Hz, J= 2,3 Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, J= 7,9 Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, J= 2,3 Hz, CH=N), 7,24 (dd, 2H, J= 4,6 Hz, J= 1,4 Hz, ArH), 8,63 (dd, 2H, J= 4,5 Hz, J= 1,6 Hz, ArH).
 15 *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-*terc*-butiloxicarbonil-piperazin-1-il)metanona SLA 07124B.

SLA 07124B foi preparado de acordo com o método D empregando-se 4-(2-isocianoacetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butila SLA 07116C (0,41 g, 16,20 mmols), hidróxido de potássio (0,91 g, 16,2 mmols) em metanol (5 mL) e piridin-4-carbaldeído (0,227 mL, 25,2 mmols). A solução foi agitada 22 horas a 0°C. *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-*terc*-butiloxicarbonil-piperazin-1-il)metanona SLA 07124B foi obtido como a sólido amarelo pálido (0,335 g, 58% de produção).



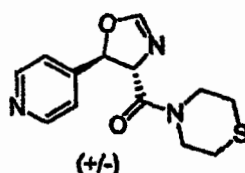
SLA 07124A

- 25 PM: 360,41; Produção: 58%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 157,2°C. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47 (s, 9H, tBu), 3,25 - 4,02 (m, 8H, CH₂N)₃ 4,58 (dd, 1H, J= 7,8 Hz, J= 2,3 Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, J= 7,8 Hz, CH-O),

7,01 (d, 1H, J = 2,3 Hz, CH=N), 7,24 (dd, 2H, J = 4,6 Hz, J = 1,4 Hz, ArH), 8,62 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,6 Hz, ArH).

trans-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(tliiomorfolino)metanona SLA 07132.

- 5 SLA 07132 foi preparado de acordo com o Método D empregando 2-isociano-1-tiomorfolinoetanona SLA 07130A (0,752 g, 4,41 mmols), hidróxido de potássio (0,250 g, 4,45 mmols) em metanol (10 mL) e piridin-4-carbaldeído (0,436 mL, 4,85 mmols). A solução foi agitada 24 horas a 0°C. *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(tiomorfolino)metanona SLA 07132 foi obtido como uma espuma amarela (1,01 g, 83%).

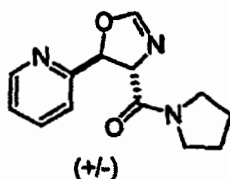


SLA 07132

- 10 PM: 277,35; Produção: 83%; Espuma amarela.
 R_f : 0,80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,53 - 2,92 (m, 4H, 2xCH₂), 3,58 - 3,70 (m, 1H, CH₂N), 3,78 - 3,88 (m, 1H, CH₂N), 4,15 - 4,30 (m, 2H, CH₂N), 4,56 (dd, J = 7,8 Hz, J = 2,3 Hz, 2H, CH-N), 6,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, J = 2,3 Hz, N=CH-O), 7,22 (d, 2H, J = 6,1 Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, J = 6,1 Hz, ArH). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 27,3, 28,0, 45,4, 48,6, 74,9, 79,6, 120,0 (2xC), 148,5, 150,3 (2xC), 154,8, 166,2.

trans-(4,5-diidro-5-(piridina-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110A.

- 20 BLE 04110A foi preparado de acordo com o método D empregando carboxaldeído 2-piridina (1,02 mL, 10,84 mmols). *Trans*-(4,5-diidro-5-(piridina-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110A foi obtido como um óleo amarelo pálido (0,45 g, 19% de produção).



BLE 04110A

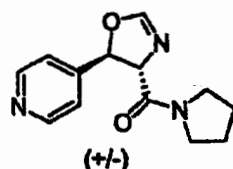
PM: 245,28; Produção: 19%; Óleo amarelo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,73 - 2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,35 - 3,70 (m, 3H, CH₂N), 3,85 - 4,00 (m, 1H, CH₂N), 5,05 (dd, 1H, J = 6,9 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,18 (d, 1H, J = 6,9 Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, J = 2,1 Hz, O-CH=N), 7,25 (m, 1H, ArH), 7,43 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,69 (dt, 1H, J = 7,8 Hz, J = 1,8 Hz ArH), 8,62 (m, 1H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 25,9, 46,3, 46,5, 73,4, 81,3, 121,5, 123,2, 136,8, 149,8, 154,8, 158,0, 166,9.

trans-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Composto 19.

SLA 07092 foi preparado de acordo com o método D empregando-se piridin-4-carbaldeído (1,88 mL, 19,76 mmols), KOH (1,01 g, 18,00 mmols) em metanol (18 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (2,73 g, 19,76 mmols). O resíduo foi dividido entre acetato de etila (200 mL) e água (150 mL). A camada orgânica foi combinada com extratos de acetato de etila adicionais (2 x 150 mL), lavada com cloreto de sódio aquoso (2 x 150 mL) e secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. *Trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Composto 19 foi obtido como um sólido branco (4,32 g, 98% de produção).



Composto 19

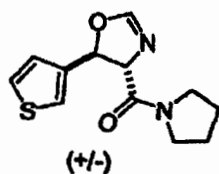
PM: 245,28; Produção: 98%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C) = 69,2. Rf: 0,65 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78 - 2,06 (m, 4H, 2xCH₂), 3,44 - 3,60 (m, 3H, CH₂N), 3,90 - 4,01 (m, 1H, CH₂N), 4,52 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,19 (d, J = 7,9 Hz, 1H, CH-O), 7,03 (d, 1H, J = 2,2 Hz, N=CH-O), 7,24 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH), 8,61 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH).

trans-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124A.

BLE 04124 A foi preparado de acordo com o método D empregando tiofen- 3-carboxaldeído (0,475 mL, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92

mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo obtido foi recristalizado a partir de acetato de etila para obter após filtração *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110A como um sólido amarelo pálido (0,498 g, 40% de produção).



BLE 04124A

PM: 250,32; Produção: 40,5%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 105,9. ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78 - 2,10 (m, 4H, CH₂), 3,42 - 3,61 (m, 3H, CH₂N), 3,90 - 4,02 (m, 1H, CH₂N), 4,63 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,20 (d, 1H, J = 7,4 Hz, CH-O), 6,98 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,03 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,3 Hz, CH=C), 7,30 (dt, 1H, J = 3,0 Hz, J = 1,3 Hz, CH=C), 7,36 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 3,0 Hz, CH=C).

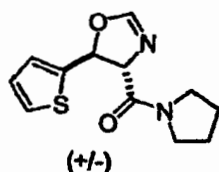
¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 74,6, 77,9, 122,7, 125,1, 127,3, 140,4, 155,3, 166,7.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 251,0 ([MH]⁺, 17), 223 (40), 179,9 (60), 151,9 (63), 123,9 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BLE 04124A, TR = 4,4 minutos, área de pico de 98,0%.

trans-(4,5-diidro-5-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124B.

BLE 04124B foi preparado de acordo com o método D empregando-se tiofen-2-carboxaldeído (0,507 mL, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc) para induzir, após evaporação, a *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124B como um sólido amarelo pálido (0,713 g, 58% de produção).



BLE 04124B

PM: 250,32; Produção: 58%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 71,3.

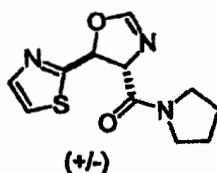
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78 - 2,10 (m, 4H, CH₂), 3,42 - 3,62 (m, 3H, CH₂N), 3,90 - 4,03 (m, 1H, CH₂N), 4,76 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,37 (d, 1H, J = 7,3 Hz, CH-O), 6,96 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,00 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 3,5 Hz, CH=C), 7,11 (d, 1H, J = 3,1 Hz, CH=C), 7,33 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 0,7 Hz, CH=C).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 75,5, 77,6, 126,3 (2xC), 127,1, 142,0, 154,9, 166,3, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 251,0 ([MH]⁺, 15), 223 (100).

10 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BLE 04124B₃ TR = 3,8 minutos, área de pico de > 90%.

trans-(4,5-diidro-5-(tiazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124C.

BLE 04124C foi preparado de acordo com o método D empregando 2- tiazolcarboxaldeído (0,476 mL, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc) para induzir, após evaporação, a trans-(4,5-diidro- 5-(tiazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124C como um óleo incolor (0,564 g, 45,5% de produção).



BLE 04124C

20 PM: 251,3; Produção: 45,5%; óleo incolor.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,80 - 2,10 (m, 4H, CH₂), 3,47 - 3,70 (m, 3H, CH₂N), 3,91 - 4,02 (m, 1H, CH₂N), 5,18 (dd, 1H, J = 6,4 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,40 (d, 1H, J = 6,4 Hz, CH-O), 6,97 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,38 (d, 1H, J =

3,3 Hz, CH=C), 7,81 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CH=C).

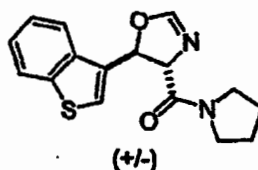
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,5, 73,7, 78,2, 120,1, 143,3, 154,3, 166,1, 168,2.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252,0 ($[\text{MH}]^+$, 18), 225 (30), 198,9 (37), 153,9 (48), 143,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BLE 04124C, TR = 3,5 minutos, área de pico de > 90%.

trans-(5-(Benzo[b]tiofen-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona
BLE 04124D.

- 10 BLE 04124D foi preparado de acordo com o método D empregando tianafteno-3-carboxaldeído (0,88 g, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc) para induzir após evaporação a trans-
- 15 (5- (benzo[b]tiofen-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124D como um sólido (1,12 g, 75,5% de produção).



BLE 04124D

PM: 300,38; Produção: 75,5%; Sólido branco; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 92,2.

- ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,75 - 2,08 (m, 4H, CH_2), 3,36 - 3,49 (m, 1H, CH_2N), 3,50 - 3,62 (m, 1H, CH_2N), 3,89 - 4,00 (m, 1H, CH_2N), 4,75 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,54 (d, 1H, J = 7,6 Hz, CH-O), 7,08 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,35 (m, 2H, ArH), 7,45 (s, 1H, C-CH-S), 7,67-7,75 (m, 1H, ArH), 7,84-7,92 (m, 1H, ArH).
- 20

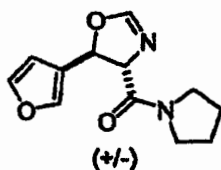
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,2, 26,0, 46,5, 46,6, 73,3, 77,7, 121,8, 123,1, 124,1, 124,6, 124,8, 134,0, 136,4, 141,0, 155,4, 166,6.

- 25 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 301,0 ($[\text{MH}]^+$, 30), 273,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BLE 04124D, TR = 4,2 minutos, área de pico de 92,0%.

trans-(5-(Furan-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130B.

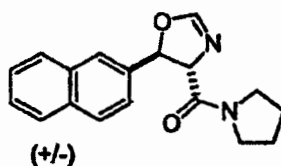
BLE 04130B foi preparado de acordo com o método D empregando 3-furaldeído (0,453 g, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo foi lavado com um mínimo de acetato de etila para induzir, após filtragem e secagem, a *trans*-(5-(furan-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130B como um sólido branco (0,837 g, 72,5% de produção).

**BLE 04130B**

PM: 234,25; Produção: 72,5%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 136,7,
 10 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,80 - 2,10 (m, 4H, CH₂), 3,47 - 3,58 (m, 3H, CH₂N), 3,91- 4,02 (m, 1H, CH₂N), 4,61 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 2,1 Hz, CH-N), 6,10 (d, 1H, J = 7,3 Hz, CH-O), 6,36 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 0,6 Hz, CH=C), 6,95 (d, 1H, J = 2,1 Hz, O-CH=N), 7,44 (t, 1H, J = 1,6 Hz, OCH=C); 7,50 (d, 1H, J = 0,6 Hz, OCH=C).
 15 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,6, 70,0, 74,0, 108,1, 124,0, 140,4, 144,2, 155,3, 166,6.

trans-(4,5-diidro-5-(naftalen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130C.

BLE 04130C foi preparado de acordo com o método D empregando 2-naftaldeído (0,847 g, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo foi lavado com um mínimo de acetato de etila para induzir, após filtragem e secagem, a *trans*-(4,5-diidro-5-(naftalen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130C como um sólido branco (0,791 g, 54,5% de produção).



BLE 04130C

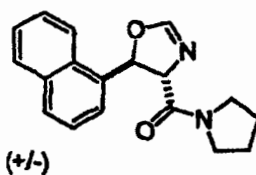
PM: 294,35; Produção: 54,5%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 117,9,
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,78 - 2,07 (m, 4H, CH₂), 3,37- 3,49 (m, 1H, CH₂N), 3,49
 - 3,61 (m, 2H, CH₂N), 3,88 - 3,99 (m, 1H, CH₂N), 4,67 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J
 = 2,2 Hz, CH-N), 6,31 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 7,10 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-
 5 CH=N), 7,38 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 1,7 Hz, ArH); 7,45 - 7,54 (m, 2H, ArH),
 7,79 - 7,90 (m, 4H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,8, 25,7, 46,1, 46,2, 75,3, 81,4, 122,7, 124,9, 126,1,
 126,2, 127,4, 127,7, 128,7, 132,8, 132,9, 136,5, 155,2, 166,4.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 295,1 ([MH]⁺, 40), 267,1 (100). HPLC: Método A,
 10 detecção UV 254 nm, BLE 04130C, TR = 4,2 minutos, área de pico de
 92,0%.

trans-(4,5-diidro-5-(naftalen-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130D.

BLE 0413 OD foi preparado de acordo com o método D empre-
 gando-se 1-naftaldeído (0,736 mL, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92
 15 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098
 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo foi purificado por cromato-
 grafia de coluna em sílica (EtOAc:cicloexano = 80:20 a 90:10) para induzir,
 após evaporação, a *trans*-(4,5-diidro-5-(naftalen-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)
 metanona BLE 04130D como uma goma incolor (0,850 g, 58,5% de produ-
 20 ção).



BLE 04130D

PM: 294,35; Produção: 58,5%; Goma incolor.

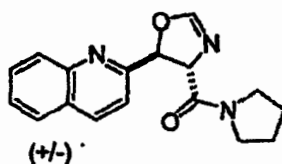
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75 - 2,02 (m, 4H, CH₂), 3,25 - 3,37 (m, 1H, CH₂N),
 3,52 - 3,67 (m, 2H, CH₂N), 3,82 - 3,93 (m, 1H, CH₂N), 4,62 (dd, 1H, J = 7,0

Hz, $J = 2,0$ Hz, CH-N), 6,89 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH-O), 7,16 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, O-CH=N), 7,44 - 7,58 (m, 4H, ArH), 7,80 - 7,90 (m, 3H, ArH). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,2, 25,9, 46,5 (2xC), 75,3, 79,2, 122,5, 123,0, 125,4, 126,0, 126,8, 128,7, 129,0, 129,9, 133,9, 135,5, 155,5, 166,9, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 295,1 ($[\text{MH}]^+$, 50), 267,1 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BLE 04130D, TR = 4,2 minutos, área de pico de 95,0%.

trans-(4,5-diidro-5-(quinolin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136B.

BLE 04136B foi preparado de acordo com o método D empregando carbaldeído de 2-quinolina (0,852 g, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (EtOAc) para induzir, após evaporação, a *trans*-(4,5-diidro-5-(quinolin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136B como um sólido amarelo pálido (0,966 g, 60,3% de produção).



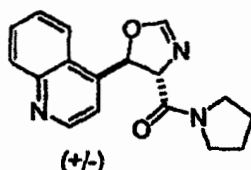
BLE 04136B

PM: 295,34; Produção: 60,3%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 93,8, ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,85 - 2,10 (m, 4H, CH_2), 3,50 - 3,66 (m, 2H, CH_2N), 3,67 - 3,80 (m, 1H, CH_2N), 3,92 - 4,03 (m, 1H, CH_2N), 5,32 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, $J = 2,1$ Hz, CH-N), 6,31 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, CH-O), 7,06 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz, O-CH=N), 7,51 - 7,60 (m, 2H, ArH); 7,72 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,83 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, ArH), 8,07 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, ArH), 8,20 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,3, 26,2, 46,5, 46,7, 73,0, 82,1, 119,2, 126,9, 127,7, 127,8, 129,5, 129,9, 137,2, 147,7, 155,0, 158,2, 167,3, *trans*-(4,5-diidro-5-(isoquinolin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136C.

BLE 04136C foi preparado de acordo com o método D empregando 4-quinolina carbaldeído (0,852 g, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92

mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo foi lavado com um mínimo de EtOAc para induzir, após filtragem e secagem, a *trans*-(4,5-diidro-5-(isoquinolin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136C como um sólido (0,640 g, 40% de produção).



BLE 04136C

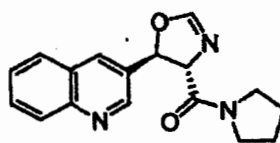
PM: 295,34; Produção:%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 152,0.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,85 - 2,08 (m, 4H, CH₂), 3,28 - 3,40 (m, 1H, CH₂N), 3,54 - 3,69 (m, 2H, CH₂N), 3,84 - 3,95 (m, 1H, CH₂N), 4,57 (dd, 1H, J = 6,8 Hz, J = 2,1 Hz, CH-N), 6,93 (d, 1H, J = 6,8 Hz, CH-O), 7,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz, O-CH=N), 7,41 (d, 1H, J = 4,5 Hz, ArH); 7,59 (m, 1H, ArH), 7,76 (m, 1H, ArH), 7,91 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 8,16 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 8,92 (d, 1H, J = 4,5 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 25,9, 46,7 (2xC), 75,6, 77,8, 116,4, 123,1, 124,8, 127,5, 129,6, 130,5, 145,5, 148,4, 150,3, 155,0, 166,0.

15 *trans*-(4,5-diidro-5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,31 g, 5,43 mmols) em 5 mL de MeOH foram adicionados sucessivamente quinolina-3-carboxaldeído (0,85 g, 5,43 mmols) e 2-isociano-1-pirrolidin-1-il-etanona BLE 04134 (0,75 g, 5,43 mmols). A mistura foi agitada a 0°C até precipitação e concentrada. A mistura foi dividida entre EtOAc (50 mL) e H₂O (25 mL). A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (25 ml). As frações de EtOAc foram combinadas, lavadas duas vezes com salmoura (2x25 mL), secadas sobre MgSO₄ e filtradas. Após evaporação e secagem *trans*-(4,5-diidro-5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016 foi obtido (0,96 g, 60% de produção) como um sólido branco.



(+/-)

BAL 01016

PM: 295,34; Produção: 60%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 144,4.

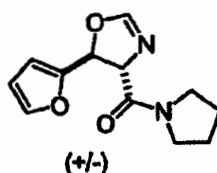
R_f: 0,15 (EtOAc).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,62 (m, 3 H, CH₂N), 3,90-4,05 (m, 1 H, CH₂N), 4,70 (dd, 1H, J= 7,8 Hz, J= 2,2 Hz, CH-N), 6,40 (d, 1H, J= 7,8 Hz, CH-O), 7,10 (d, 1H, J= 2,2 Hz, OCH=N), 7,58 (dt, 1H, J= 1,1 Hz, J= 8,0 Hz, ArH) , 7,73 (dt, 1H, J= 1,4 Hz, J= 6,9 Hz, ArH), 7,83 (dd, 1H, J= 1,2 Hz, J= 8,2 Hz, ArH), 8,12 (m, 2H, ArH), 8,87 (d, 1H, J= 2,2 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,6, 46,6, 75,8, 79,7, 127,3, 127,5, 127,9, 129,4, 130,0, 132,3, 133,2, 148,1, 148,4, 155,3, 166,2, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 296,1 ([MH]⁺, 5), 314,1 (100).

trans-(5-(Furan-2-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136D.

BLE 04136C foi preparado de acordo com o método D empregando-se 2- furaldeído (0,449 mL, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (cicloexano:EtOAc = 100:0 a 0: 100) para induzir, após evaporação, a *trans*- (5-(furan-2-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136D como um óleo amarelo pálido (0,742 g, 58,5% de produção).



(+/-)

BLE 04136D

PM: 234,25; Produção: 58,5%; Óleo amarelo pálido.

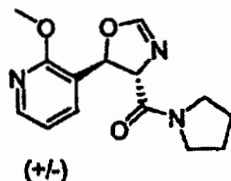
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,80 - 2,10 (m, 4H₃ CH₂), 3,47 - 3,60 (m, 3H, CH₂N), 3,94 - 4,06 (m, 1H, CH₂N), 4,94 (dd, 1H, J = 7,4 Hz, J= 2,2 Hz, CH-N), 6,14

(d, 1H, J = 7,4 Hz, CH-O), 6,37 (dd, 1H, J = 3,3 Hz, J = 1,8 Hz, CH=C), 6,48 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CH=C), 6,93 (d, 1H, J = 2,2 Hz, O-CH=N), 7,44 (d, 1H, J = 1,8 Hz, OCH=C).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,4, 46,5, 71,3, 74,5, 110,2, 110,5, 143,6, 150,4, 155,0, 166,3.

trans-(4,5-diidro-5-(2-metoxipiridina-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona
BAL 01014.

BAL 01014 foi preparado de acordo com o método D empregando 2-metóxi- 3-piridinacarboxaldeído (0,64 ml, 5,43 mmols), KOH (0,305 mg, 5,43 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,43 mmols). Após preparação *trans*-(4,5-diidro-5-(2-metoxipiridina-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 foi obtido (0,74 mg, 50% de produção) como um sólido branco.



BAL 01014

PM: 275,30; Produção: 50%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 110,1.
Rf: 0,25 (EtOAc).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,82 - 2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40 - 3,62 (m, 3 H, CH₂N), 3,80 - 3,90 (m, 3 H, CH₂N), 3,93 (s, 3H, OMe), 4,61 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 2 Hz, CH-N), 6,14 (d, 1H, J = 7 Hz, CH-O), 6,90 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 5 Hz, ArH), 7,02 (d, 1H, J = 2 Hz, OCH=N), 7,60 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 1,7 Hz, ArH), 8,13 (dd, 1H, J = 5 Hz, J = 1,8 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,3, 26,1, 46,3, 46,6, 53,5, 73,5, 78,1, 116,8, 122,2, 135,2, 146,5, 155,3, 160,5 e 167,4.

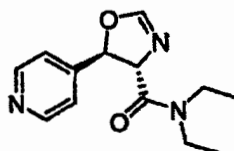
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 276,1 ([MH]⁺, 42).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BAL 01014 TR = 3,63 minutos, área de pico de 97,2%.

trans-N,N-di-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 07194A.

SLA 07194A foi preparado de acordo com o método D empregando piridina- 4-carbaldeído (1,14 mL, 9,52 mmols), KOH (0,54 g, 9,60

mmols) em metanol (5 mL) e N,N-dietil-2-isocianoacetamida SLA 07184A (1,21 g, 8,65 mmols). Após preparação e cromatografia de coluna em florisil (acetato de etila) *trans*-N,N-dietil-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 07194A foi obtido como um óleo marrom (0,25 g, 12% de produção).



(+/-)

SLA 07194 A

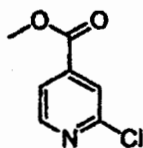
PM: 247,29; Produção: 12%; Óleo marrom.

R_f: 0,15 (AcOEt = 100).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,16-1,34 (m, 6H, CH₃), 3,30 - 3,80 (m, 4H, CH₂N), 4,60 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,22 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,23 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,61 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

Preparação de 2-cloropiridin-4-carbaldeído SLA 07156, 2-cloropiridin-4-carboxilato de metila SLA 07150.

Ácido 2-cloro-isonicotínico (5,10 g, 32,38 mmols) foi dissolvido em metanol (150 mL). Cloreto de tionila (12 mL) foi adicionado. Esta suspensão foi agitada 5 horas a 70°C e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (250 mL) lavado com uma solução de K₂CO₃ aquosa a 10% (2 x 150 mL), sec com MgSO₄, filtrado e evaporado. 2-cloropiridin-4-carboxilato de metila SLA 07150 foi obtido como um sólido amarelo (5,06 g, 91%).



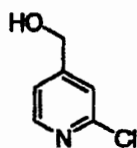
SLA 07150

PM: 171,58; Produção: 91%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 33,0, R_f: 0,80 (MeOH:CH₂Cl₂ = 10:90).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,98 (s, 3H, CH₃), 7,78 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 1,3 Hz, ArH), 7,89 (d, 1H, J = 0,6 Hz ArH), 8,55 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J = 0,6 Hz, ArH).

(2-Cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152.

2-Cloropiridin-4-carboxilato de metila (2,50 g, 14,60 mmols) foi dissolvido em THF anidro (50 mL) e esta solução foi resfriada para -78°C sob atmosfera de N₂. Hidreto de diisobutilalumínio a 1,0 M em hexanos (63,3 mL, 63,30 mmols) foi adicionado em gotas estabilizando a temperatura entre -50°C e -70°C. A mistura de reação foi agitada 1,5 horas a -78°C e deixada descansar em temperatura ambiente durante 3 horas. Uma solução de NH₄Cl a 10% aquoso foi lentamente adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 300 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 20 mL), salmoura (2 x 20 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. (2-Cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152 foi obtido como um óleo amarelo (1,97 g, 94% de produção).



SLA 07152

PM: 143,71; Produção: 94%; Óleo amarelo.

R_f: 0,35 (EtOAc: cicloexano = 30:70).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,95 (s amplo, 1H, OH), 4,75 (s, 2H, CH₂O), 7,21 (dd, 1H, J= 5,1 Hz, J= 1,2 Hz, ArH), 7,37 (d, 1H, J= 1,2 Hz ArH), 8,29 (d, 1H, J= 5,1 Hz, ArH).

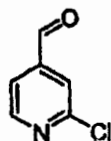
MS-ESI m/z (rel. int.): 144,0 ([MH]⁺, 100).

HP LC: Método A, detecção UV 254 nm, SLA 07152 TR = 3,45 minutos, área de pico de 99,9%.

2-Cloropiridin-4-carbaldeído SLA 07156.

Em um *tricol* de 250 mL equipado com um termômetro de baixa temperatura e dois funis de gotejamento de equalização foram carregados dicloreto de oxalila (1,24 g, 9,81 mmols) em diclorometano (15 mL) e esta solução foi agitada sob N₂ a -78°C. O primeiro funil de gotejamento de equalização foi conectado a uma linha de fluxo de nitrogênio e foi carregado com uma solução de (2-cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152 (0,94 g, 6,54 mmols) com diclorometano (15 mL). O outro foi carregado com uma solução de ani-

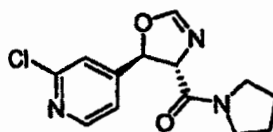
- dro de sulfóxido de dimetila (1,7 mL, 19,63 mmols) em diclorometano (2 mL) e esta solução foi adicionada em gotas (25 minutos) a fim de estabilizar a temperatura entre -60°C e -70°C. Ao término da adição a solução de reação foi aquecida para -60°C durante um período de 20 minutos, em seguida a
- 5 solução de (2-cloropiridin-4-il)metanol SLA 07152 foi adicionada em gotas (50 minutos) mantendo a temperatura entre -50°C e -60°C no reator então uma mistura de reação foi aquecida para -45°C durante um período de 30 minutos. O funil de gotejamento foi lavado com diclorometano (2 x 5 mL) e carregado com uma solução de trietilamina (480 µl, 6,51 mmols) em diclo-
- 10 rometano (4 mL) que foi adicionada (10 minutos) à mistura de reação e finalmente o frasco de reação foi deixado aquecer para 0°C durante 10 minutos. A solução de reação foi transferida para um funil separador de 500 mL carregado com 130 mL de uma solução de NH₄Cl aquosa a 5%. As duas fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x
- 15 50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 1 M de tampão de fosfato aquoso (pH = 7; 4x100mL), em seguida secadas sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas. 2-Cloropiridin-4-carbaldeído SLA 07156 foi obtido como um sólido laranja (0,740 g, 76% de produção).



SLA 07156

- PM: 141,57; Produção: 76%; Sólido laranja.
- 20 R_f : 0,35 (EtOAc: cicloexano = 30:70).
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 7,65 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,3 Hz, ArH), 7,75 (d, 1H, J = 1,3 Hz, ArH) 8,66 (d, 1H, J = 5,0 Hz, ArH), 10,05 (s, 1H, CHO).
trans-(5-(2-Cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona
 SLA 07174.
- 25 SLA 07174 foi preparado de acordo com o método D empregando-se 2- cloropiridin-4-carbaldeído SLA 07156 (0,12 g, 1,05 mmol), KOH (0,06 g, 1,05 mmol) em metanol (10 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il) etanona BLE 04098 (0,146 g, 1,05 mmol). A solução foi agitada 24 horas com res-

friamento continuado. Após preparação *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07174 foi obtido como um sólido amarelo (0,19 g, 66% de produção).



(+/-)

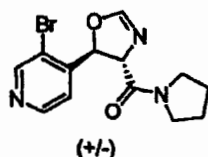
SLA 07174

PM: 279,72; Produção: 66%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 116,3.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,86 - 2,07 (m, 4H, CH_2), 3,45 - 3,62 (m, 3H, CH_2N), 3,93 - 4,01 (m, 1H, CH_2N), 4,50 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 2,3$ Hz, 1H, CH-N), 6,19 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, CH=N), 7,17 (td, 1H, $J = 5,1$ Hz, $J = 0,9$ Hz, $J = 0,4$ Hz, ArH), 7,29 (d, 1H, $J = 0,7$ Hz, ArH), 8,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, ArH).
- 10 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 22,5, 24,4, 44,9, 45,0, 74,3, 77,3, 117,2, 119,0, 148,6, 150,4, 150,6, 153,1, 164,0.

trans-(5-(3-Bromopiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028 A.

- BAL 01028 A foi preparado de acordo com o método D empregando 3-bromo-4-piridinacarboxaldeído (1,010 g, 5,43 mmols), KOH (0,305 g, 5,43 mmol) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-pirrolidin-1-il-etanona BLE 04134 (0,75 g, 5,43 mmol). A mistura foi agitada a 0°C até precipitação e concentrada. A mistura foi dividida entre EtOAc (50 mL) e H_2O (25 mL). A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (25 mL). As frações de
- 20 EtOAc foram combinadas, lavadas duas vezes com salmoura (2x25 mL), secada sobre MgSO_4 e filtradas. Após evaporação *trans*-(5-(3-bromopiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028A foi obtido (1,20 g, 68% de produção) como um sólido branco.



BAL 01028A

PM: 324,17; Produção: 68%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 160,8.

R_f: 0,25 (EtOAc = 100).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,82 - 2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,45 - 3,65 (m, 3H, CH₂N), 3,80 - 3,92 (m, 1H, CH₂N), 4,60 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 6,1 Hz, CH-N), 6,30 (d, 1H, J = 6,1 Hz, CH-O), 7,10 (d, 1H, J = 2,1 Hz, OCH=N), 7,30 (d, 1H, J = 5,0 Hz, ArH), 8,55 (d, 1H, J = 5,0 Hz, ArH), 8,72 (s, 1H, ArH).

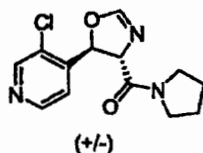
¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,3, 26,0, 46,4, 46,6, 74,5, 79,6, 118,6, 121,1, 148,3, 148,8, 152,1, 155,1, 166,2.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 324,1 / 326,1 ([MH]⁺, 50/50), 239,0 (100).

10 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BAL 01028A TR = 3,50 minutos, área de pico de 96,8%.

trans-(5-(3-Cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona
BAL 01028B.

BAL 01028B foi preparado de acordo com o método D empregando 2- isociano-1-pirrolidin-1-il-etanona BLE 04134 (0,75 g, 5,43 mmols), KOH (0,305 g, 5,43 mmols) em metanol (5 mL) e 3-cloro-isonicotinaldeído (0,769 g, 5,43 mmols). A solução foi agitada 3 horas a 0°C. *trans*-(5-(3-Cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028B (1,20 g, 65% de produção) foi obtido como um sólido branco.



BAL 01028B

20 PM: 279,72; Produção: 65%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 162.

R_f: 0,25 (EtOAc = 100).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,82 - 2,08 (m, 4H, CH₂), 3,45 - 3,65 (m, 3H, CH₂N), 3,82 - 3,93 (m, 1H, CH₂N), 4,62 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 6,1 Hz, CH-N), 6,38

(d, 1H, J= 6,1 Hz, CH-O), 7,08 (d, 1H, J= 2,1 Hz, OCH=N), 7,33 (d, 1H, J= 5,0 Hz, ArH), 8,52 (d, 1H, J= 5,0 Hz, ArH), 8,59 (s, 1H, ArH).

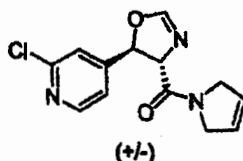
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,3, 26,0, 46,4, 46,6, 74,4, 77,9, 120,6, 128,8, 146,6, 148,3, 149,7, 155,0, 166,1,

5 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 280,1 / 282,1 ($[\text{MH}]^+$, 39/14).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, BAL 01028B TR = 3,47 minutos, área de pico de 97,2%.

trans-(5-(2-Cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona
SLA 07158.

- 10 SLA 07158 foi preparado de acordo com o método D, empregando 2- cloropiridin-4-carbaldeído SLA 07156 (0,47 g, 3,31 mmols), KOH (0,184 g, 3,33 mmols) em metanol (10 mL) e 2-isociano-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)etanona SLA 07178 (0,410 g, 3,01 mmols). A solução foi agitada 2 horas com resfriamento continuado. Após preparação e cromatografia de coluna
- 15 em florisil (EtOAc), *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(2H-pirrol- 1(5H)-il)metanona SLA 07158 foi obtido como um sólido amarelo (0,597 g, 84%).



SLA 07158

PM: 277,71; Produção: 84%; Sólido amarelo; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 90,2.

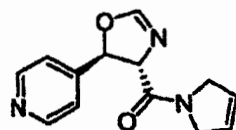
R_f 0,10 (EtOAc).

- 20 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 4,26 - 4,37 (m, 3H, CH_2N), 4,48 - 4,52 (dd, 1H, J= 2,3 Hz, J = 8,0 Hz, CH-N), 4,75 - 4,85 (m, 1H, CH_2N), 5,80 - 5,95 (m, 2H, CH=CH), 6,20 (d, 1H, J= 8 Hz, CH-O), 7,02 (d, J= 2,3 Hz, CH=N), 7,17 (td, 1H, J= 5,1 Hz, J = 0,8 Hz, J= 0,6 Hz, ArH), 7,30 (t, 1H, J= 0,6 Hz, ArH), 8,38 (d, 1H, J= 5,1 Hz, ArH).
- 25 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 53,4, 53,9, 75,8, 78,9, 118,9, 120,7, 125,2, 125,4, 150,3, 151,9, 152,3, 154.

trans-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 07180.

SLA 07158 foi preparado de acordo com o método D empregan-

do piridin-4- carbaldeído (0,293 mL, 2,40 mmols), KOH (0,13 g, 2,32 mmols) em metanol (10 mL) e 2-isociano-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)etanona SLA 07178 (0,301 g, 2,20 mmols). A solução foi agitada 2 horas com resfriamento contínuo. Após preparação e cromatografia de coluna em florisil (EtOAc), *trans*-
 5 (4,5-diidro-5-(piridin- 4-il)oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 07180 foi obtido (0,284 g, 53% de produção) como um óleo amarelo.



(+/-)

SLA 07180

PM: 243,26; Produção: 53%; óleo amarelo.

R_f: 0,15 (AcOEt).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,28 - 4,33 (m, 3H, CH₂N), 4,52 - 4,56 (dd, 1H, J = 7,8
 10 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 4,73 - 4,82 (m, 1H, CH₂N), 5,80 - 5,93(m, 2H, CH=CH), 6,18 (d, 1H, J = 7,8 Hz, CH-O), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,27 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,59 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 53,6, 53,9, 75,8, 79,7, 120,2, 125,3, 125,6, 148,7, 150,5, 155,3, 166,1.

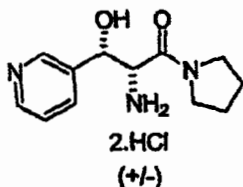
15 Preparação de Composto 20, Composto 21, Composto 22, Composto 23, Composto 24, Composto 25, Composto 26, Composto 27, Composto 28, Composto 29, Composto 30, Composto 31, Composto 32, Composto 34, Composto 35, Composto 36, Composto 37, Composto 38, Composto 39, Composto 40, Composto 41, Composto 42, Composto 43, Composto 44,
 20 Composto 45, Composto 46, Composto 48, Composto 49 e Composto 50.

Método geral para hidrólise ácida de oxazolinas: Método E:

DL-treo-2-Aniino-3-hidróxi-3-(piridina-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona diidrocloridrato Composto 20.

A uma solução de *trans*-(4,5-diidro-5-(piridina-3-il)oxazol-4- il) (pirrolidin-1-il)metanona BLE 0411OB (0,932 g, 3,80 mmols) em metanol (10
 25 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (1,2 mL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 2,25 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto

bruto foi coevaporado duas vezes com acetato de etila. Após trituração com acetato de etila, filtragem e secagem diidrocloridrato DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridina-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 20 foi obtido como um sólido (1,10 g, 94% de produção).



5

Composto 20

PM: 308,2; Produção: 94%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 123,4.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,65 - 2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,82 - 3,11 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{N}$), 3,30-3,57 (m, 2H, CH_2N), 3,57 - 3,77 (m, 1H, CH_2N), 4,54 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, CH-N), 5,38 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, CH-O), 8,15 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, $J = 5,0$ Hz, ArH), 8,68 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, ArH), 8,89 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, ArH), 8,96 (s, 1H, ArH).

10

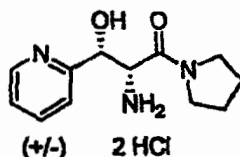
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,9, 26,9, 47,7, 48,2, 58,1, 69,6, 128,7, 141,5, 141,6, 143,1, 146,5, 165,4.

15

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-Amino-3-hidróxi-3-(piridina-2-il)-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 21.

20

O Composto 21 foi preparado seguindo o método E com trans-(4,5-diidro- 5-(piridin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04110 B (0,44 g, 1,79 mmol), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 2,5 horas a 50°C e preparação diidrocloridrato DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridina-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 21 foi obtido como um sólido amarelo (0,44 g, 84% de produção).



Composto 21

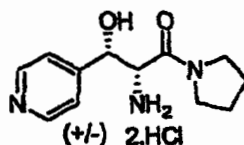
PM: 308,28; Produção: 84%; Sólido amarelo.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,75 - 2,01 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,10 - 3,22 (m, 1H, CH_2N),

3,39 - 3,60 (m, 2H, CH₂N), 3,63 - 3,75 (m, 1H, CH₂N), 4,71 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CH-N), 5,55 (d, 1H, J = 5,0 Hz, CH-O), 8,05 (t, 1H, J = 6,4 Hz, ArH), 8,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz, ArH), 8,61 (t, 1H, J = 8,0 Hz, ArH), 8,84 (d, 1H, J = 5,6 Hz, ArH).

5 Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22.

O Composto 22 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Composto 19 (0,750 g, 3,07 mmols), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 3,0 horas a 50°C e preparação diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 foi obtido como um sólido (0,935 g, 99% de produção).



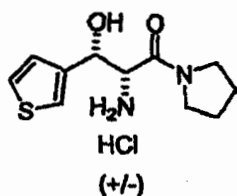
Composto 22

PM: 308,28; Produção: 99%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 117,0, ¹H-RMN (CD₃OD₃ δ): 1,75 - 2,03 (m, 4H, 2xCH₂), 2,93 - 3,08 (m, 1H, CHN), 3,32 - 3,75 (m, 3H, 2xCH₂), 4,54 (d, 1H, J = 5,9 Hz, CH₁N), 5,40 (d, 1H, J = 5,9 Hz, CH-O), 8,21 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,94 (d, 2H, J = 5,8 Hz, ArH). MS-ESI m/z (% rel. int.): 236,1 ([MH]⁺, 17), 219 (25), 148 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 22 TR = 0,8 minutos, área de pico de 96,3%.

20 Cloridrato de DL-*treo*-2-Amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 23.

O Composto 23 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124A (0,486 g, 1,94 mmol), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação, cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 23 foi obtido como um sólido (0,480 g, 89,5% de produção).



Composto 23

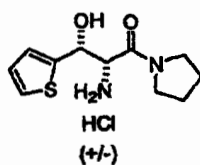
PM: 276,7; Produção: 89,5%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 227,4.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,47 - 1,88 (m, 4H, 2xCH₂), 2,31 - 2,46 (m, 1H, CH₂N), 3,18 - 3,46 (m, 3H, CH₂N), 4,16 (d, 1H, J = 9,0 Hz, CH-N), 4,97 (d, 1H, J = 9,0 Hz, CH-O), 7,14 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 1,1 Hz, ArH), 7,40 - 7,50 (m, 2H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,7, 47,3, 47,6, 59,2, 70,6, 124,1, 127,1, 127,7, 142,3, 166,3.

10 Cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3 -hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)- 3-(tiofen-2-il) propan-1-ona Composto 24.

O Composto 24 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro- 5-(tiofen-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124B (0,677 g, 2,70 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação de cloridrato DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3- (tiofen-2-il)propan-1-ona Composto 24 foi obtido como um sólido (0,630 g, 84,5% de produção).



Composto 24

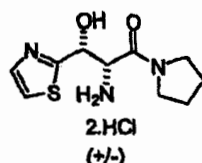
PM: 276,7; Produção: 84,5%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 183,2.

20 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,49 - 1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,36 - 2,48 (m, 1H, CH₂N), 3,20 - 3,48 (m, 3H, CH₂N), 4,18 (d, 1H, J = 9,1 Hz, CH-N), 5,14 (d, 1H, J = 9,1 Hz, CH-O), 7,00-7,08 (m, 2H, ArH), 7,45 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 1,6 Hz, ArH). ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,8, 47,3, 47,7, 59,6, 70,5, 126,3, 127,0, 128,2, 144,5, 166,1.

Diidrocloridrato de DL- *treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3 -(tiazol-2-il)

propan-1-ona Composto 25.

O Composto 25 foi preparado seguindo o método E com *trans*-
(4,5-diidro- 5-(tiazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04124C
(0,558 g, 2,22 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). A-
5 pós 3,5 horas a 50°C e preparação, diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-
hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3- (tiazol-2-il)propan-1-ona Composto 25 foi obtido
como a sólido amarelo pálido (0,532 g, 76,5% de produção).



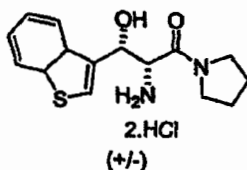
Composto 25

PM: 276,7; Produção: 76,5%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C):
10 145,8. ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,75 - 2,00 (m, 4H, 2xCH₂), 3,05 - 3,17 (m, 1H, -
CH₂N), 3,36 - 3,58 (m, 2H, CH₂N), 3,58 - 3,70 (m, 1H, CH₂N), 4,67 (d, 1H, J=
5,4 Hz, CH-N), 5,49 (d, 1H, J= 5,4 Hz, CH-O), 7,84 (d, 1H, J = 3,4 Hz ArH),
7,99 (d, 1H, J = 3,4 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 27,0, 47,7, 48,0, 57,5, 69,9, 123,6, 142,1, 165,3,
15 173,3,

Cloridrato DL-*treo*-2-Amino-3-(3a,7a-diidrobenzo[b]tiofen-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 26.

O Composto 26 foi preparado seguindo o método E com *trans*-
(5- (benzo[b]tiofen-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE
20 04124D (1,050 g, 3,49 mmols), ácido clorídrico 37% (1,2 mL) e metanol (10
mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação de cloridrato de DL-*treo*-2-amino-
3-(3a,7a-diidrobenzo[b]tiofen-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona
Composto 26 foi obtido como um sólido branco (0,970 g, 85% de produção).



Composto 26

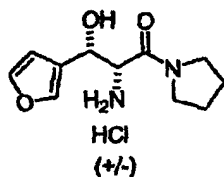
25 PM: 326,84; Produção: 85%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 207,0, ¹H-
RMN (CD₃OD, δ): 0,92 - 1,09 (m, 2H, 2xCH₂), 1,42 - 1,60 (ra, 2H, 2xCH₂),

1,83 - 1,98 (m, 1H, CH₂N), 2,76 - 2,91 (m, 1H, CH₂N), 3,06 - 3,25 (m, 2H, -CH₂N), 4,30 (d, 1H, J= 9,5 Hz, CH-N), 5,29 (d, 1H, J= 9,5 Hz, CH-O), 7,35 - 7,43 (m, 2H, ArH), 7,78 - 7,89 (m, 2H, ArH), 7,90 - 7,97 (m, 1H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,5, 26,4, 47,3, 47,4, 59,0, 69,5, 123,1, 124,0, 125,4,
5 126,1, 126,8, 136,6, 138,3, 141,9, 166,1.

Cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 27.

O Composto 27 foi preparado seguindo o método E com *trans*-
(5-(furan-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130B
10 (0,800 g, 3,41 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação, cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(furan-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 27 foi obtido como um sólido (0,738 g, 83% de produção).



Composto 27

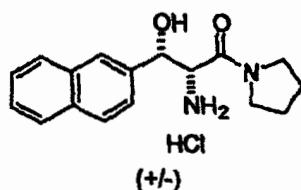
15 PM: 260,72; Produção: 83%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 218,0.

¹H-RMN (CD₃OD₃ δ): 1,62 - 1,95 (m, 4H, 2xCH₂), 2,82 - 2,95 (m, 1H₃ CH₂N)₃
3,22 - 3,38 (m, 1H₃ CH₂N)₃ 3,39 - 3,55 (m, 2H₃ CH₂N), 4,19 (d, 1H, J= 8,4
Hz₃ CH-N)₃ 4,90 (d, 1H₃ J= 8,4 Hz, CH-O), 6,49 (m, 1H, ArH)₃ 7,52 - 7,57 (m,
2H, ArH).

20 ¹³C-RMN (CD₃OD₃ δ): 24,9, 26,7, 47,4, 48,0₃ 58,7, 67,2, 109,8, 125,9,
142,0, 145,2, 166,3.

Cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3 -(naftalen-2-il)-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 28.

O Composto 28 foi preparado seguindo o método E com *trans*-
25 (4,5-diidro- 5-(naftalen-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130C
(0,745 g, 2,53 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação de cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(naftalen-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 28, foi obtido como um sólido branco (0,706 g, 87% de produção).



Composto 28

PM: 320,81; Produção: 87%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 173,8.

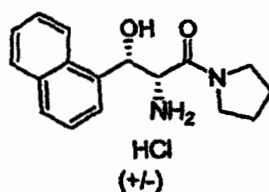
^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,93 - 1,10 (m, 1H, CH_2), 1,20 - 1,37 (m, 1H, CH_2), 1,44 - 1,71 (m, 2H, CH_2), 1,99 - 2,10 (m, 1H, CH_2N), 3,11- 3,26 (m, 2H, CH_2N),
 5 3,31 - 3,41 (m, 1H, CH_2N), 4,23 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, CH-N), 5,06 (d, 1H, $J = 9,1\text{Hz}$, CH-O), 7,50 - 7,63 (m, 3H, ArH), 7,87 - 7,97 (m, 4H, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,6, 26,3, 47,2, 47,5, 59,4, 74,3, 125,1, 126,9, 127,7, 127,8, 128,8, 129,0, 129,4, 134,5, 135,0, 138,0, 166,4.

Cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3 -hidróxi-3-(naftalen-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)

10 propan-1-ona Composto 29.

Composto 29 foi preparado seguindo o método E com *trans* - (4,5-diidro- 5-(naftalen-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04130D (0,794 g, 2,69 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-
 15 3-(naftalen-1-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 29, foi obtido como um sólido (0,768 g, 89% de produção).



Composto 29

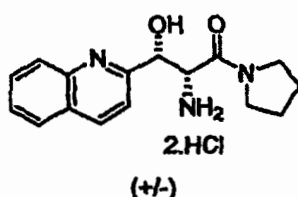
PM: 320,81; Produção: 89%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 177,8.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,71 - 0,91 (m, 2H, CH_2), 1,29 - 1,51 (m, 3H, CH_2), 2,54 - 2,67 (m, 1H, CH_2N), 2,88 - 3,02 (m, 1H, CH_2N), 3,02 - 3,16 (m, 1H, CH_2N),
 20 4,27 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, CH-N), 5,67 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, CH-O), 7,50 - 7,61 (m, 3H, ArH), 7,90 - 7,98 (m, 3H, ArH), 8,08 - 8,14 (m, 1H, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,4, 26,2, 47,1, 47,3, 59,5, 70,3, 124,0, 126,5 (2xC), 127,2, 127,4, 129,9, 130,4, 132,1, 135,0, 137,1, 166,1.

Diidrocloridrato de DL-treo-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3 -(quinolin-2-il) propan-1-ona Composto 30.

O Composto 30 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro- 5-(quinolin-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136B (0,923 g, 3,13 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (15 mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação, diidrocloridrato de DL-treo-2-amino-3 -hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3 -(quinolin-2-il)propan-1-ona Composto 30, foi obtido como um sólido amarelo (1,098 g, 98% de produção).

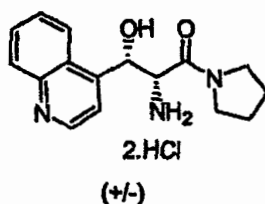


Composto 30

PM: 358,26; Produção: 98%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 131,5. ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,69 - 2,07 (m, 4H, CH₂), 3,16 - 3,34 (m, 3H, CH₂), 3,37 - 3,60 (m, 2H, CH₂N), 3,77 - 3,88 (m, 1H, CH₂-N), 5,85 (d, 1H, J = 4,9 Hz, CH-O), 8,03 (t, 1H, J = 7,6 Hz, ArH), 8,17 - 8,30 (m, 2H, ArH), 8,40 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 8,56 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), 9,25 (d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH), não observado sob H₂O (d, 1H, CH-NH₂).
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 27,0, 47,9, 48,2, 57,3, 70,3, 121,5, 122,5, 130,4, 130,5, 131,5, 136,5, 140,2, 148,5, 157,8, 164,8.

Diidrocloridrato DL-treo-2-amino-3 -hidróxi-3 -(isoquinolin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 31.

O Composto 31 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro- 5-(isoquinolin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136C (0,597 g, 2,02 mmols), ácido clorídrico 37% (0,4 mL) e metanol (10 mL). Após 3,5 horas a 50°C e preparação, diidrocloridrato de DL-treo-2-amino-3-hidróxi-3-(isoquinolin- 4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 31, foi obtido como um sólido não totalmente branco (0,716 g, 99% de produção).



Composto 31

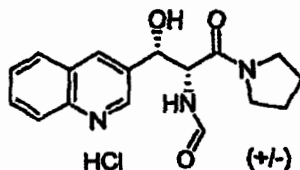
PM: 358,27; Produção: 99%; Sólido não totalmente branco; Ponto de fusão (°C): 158,5.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,04 - 1,32 (m, 2H, CH₂), 1,51 - 1,72 (m, 2H, CH₂), 2,05 - 2,20 (m, 1H, CH₂N), 2,68 - 2,80 (m, 1H, CH₂N), 3,20 - 2,47 (m, 1H, CH₂N), 4,57 (d, 1H, J= 8,5 Hz, CH-NH₂), 5,99 (d, 1H, J= 8,5 Hz, CH-OH), 8,09 (t, 1H, J= 8,6 Hz, ArH), 8,27 (t, 1H, J= 8,6 Hz, ArH), 8,38 (d, 1H, J= 8,6 Hz, ArH), 8,45 (d, 1H, J= 8,6 Hz, ArH), 8,55 (d, 1H, J= 5,6 Hz, ArH), 9,35 (d, 1H, J= 5,6 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,6, 26,5, 47,5, 48,0, 58,2, 69,1, 122,3, 122,6, 125,9, 127,7, 131,7, 136,7, 138,9, 146,1, 159,4, 165,2.

Cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)-1-(quinolin-3-il)propan-2-il)formamida Composto 32.

O Composto 32 foi preparado seguindo o método E com *trans*- (4,5-diidro- 5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016 (0,905 g, 3,41 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). Após 2 horas em TR e preparação, cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)-1-(quinolin-3-il)propan-2-il)formamida Composto 32, foi obtido como um sólido (240 mg, 20,0% de produção).



Composto 32

PM: 349,81; Produção: 20,0%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 203,2.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,78 - 2,09 (m, 4H, CH₂), 3,35 - 3,58 (m, 2 H, CH₂N), 3,58 - 3,80 (m, 2 H, CH₂N), 5,28 (d, 1H, J = 4 Hz, CH-N), 5,51 (d, 1H, J = 4 Hz, CH- O), 8,00 (t, 2H, J = 7,1 Hz, ArH), 8,18 (t, 1H, J= 6,9 Hz, ArH), 8,26

(d, 1H, J = 8,6 Hz, ArH) , 8,36 (d, 1H, J= 8,3 Hz, ArH), 9,18 (s, 1H, CHO), 9,26 (s, 1H, ArH).

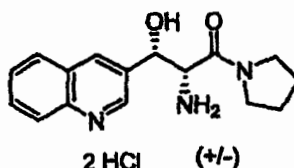
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 25,1, 27,0, 47,5, 48,3, 55,5, 71,2, 121,4, 129,9, 130,6, 131,5, 136,2, 137,3, 138,5, 145,3, 145,8, 163,4, 168,7, MS-ESI m/z (% rel.

5 Int.): 314 ($[\text{MH}]^+$, 50), 158,1 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 32 TR = 3,36 minutos, área de pico de 99,9%.

Diidrocloridrato DL-treo-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-3-il)propan-1-ona Composto 33.

10 O Composto 33 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro- 5-(quinolin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01016 (0,91 g, 3,41mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (10 mL). Após 3 horas a 50°C e preparação, DL-treo-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(quinolin-3-il)propan-1-ona diidrocloridrato Composto 33, (678 mg, 55% de
15 produção) foi obtido como um sólido branco.



Composto 33

PM: 358,26; Produção: 55%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 190,9.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,57 - 1,80 (m, 2H, CH_2), 1,80 - 1,99 (m, 2H, CH_2), 3,01 - 3,20 (m, 1H, CH_2N), 3,35 - 3,61(m, 2H, CH_2N), 3,61- 3,82(m, 1H, CH_2N), 4,70 (d, 1H, J= 5,0 Hz, CH-N), 5,58 (d, 1H, J= 5,0 Hz, CH-O), 7,96 - 8,11 (m, 1H, ArH), 8,18 - 8,29 (m, 1H, ArH), 8,29 - 8,38 (m, 1H, ArH), 8,38 - 8,49 (m, 1H, ArH), 9,28 (s, 1H, ArH), 9,34 (s, 1H, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,9, 26,9, 47,8, 48,3, 58,2, 69,8, 121,8, 130,0, 130,8, 131,9, 135,4, 136,9, 139,3, 145,1, 146,2, 165,6.

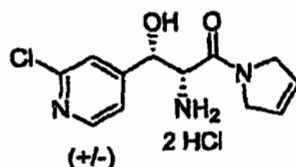
25 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 286,2 ($[\text{MH}]^+$, 100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 33 TR = 3,15 minutos, área de pico de 97,0%.

Diidrocloridrato de DL-treo-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(2H-

pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Composto 34.

O Composto 34 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 07158 (0,597 g, 2,02 mmols), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 2 horas em temperatura ambiente e preparação, diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(2H-pirrol-1 (5H)-il) propan-1-ona Composto 34 (0,656 mg, 91% de produção), foi obtido como a sólido amarelo pálido.

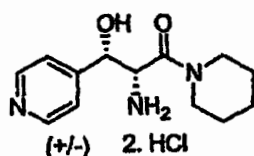


Composto 34

- 10 PM: 340,63; Produção: 91%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 196,2.
- ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,45-3,50 (m, 1H, CH₂N), 4,04-4,15 (m, 1H, CH₂N), 4,22-4,36 (m, 3H, CH₂N & CHNH₂), 5,05 (d, 1H, J = 7,1 Hz, -CHO), 5,71 (d, 1H, J = 4,3 Hz, CH=CH), 5,84 (d, 1H, J = 4,3 Hz, CH=CH), 7,47 (d, 1H, J = 5,0 Hz, ArH), 7,57 (s, 1H, ArH), 8,39 (d, 1H, J= 5,0 Hz, ArH).
- 15 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 54,3, 54,5, 58,2, 71,7, 122,0, 123,5, 125,7, 126,3, 151,0, 152,8, 154,0, 165,8.

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona Composto 35.

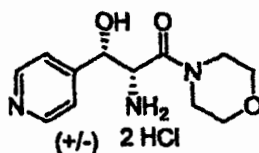
O Composto 35 foi preparado seguindo o método E com trans-(4,5-diidro- 5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 07122A (0,33 g, 1,27 mmol), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 3 horas a 50°C e preparação, diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona Composto 35, foi obtido como um sólido amarelo (0,375 g, 91% de produção).



Composto 35

- 10 PM: 322,31; Produção: 91%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 145.
¹H-RMN (CD₃OD₃ δ): 1,05 - 1,17 (m, 1H, CH₂) 1,28 - 1,65 (m, 5H, CH₂), 2,75 - 3,00 (m, 1H, CH₂N), 3,10 - 3,22 (m, 1H, CH₂N), 3,23 - 3,38 (m, 1H, CH₂N), 3,53 - 3,65 (m, 1H, CH₂N), 4,68 (d, 1H, J = 5,8 Hz, CHNH₂), 5,14 (d, 1H, J = 5,8 Hz, CHO), 8,06 (d, 2H, J= 6,0 Hz, ArH), 8,79 (d, 2H, J= 6,5 Hz, ArH).
- 15 Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(morfolin-1-il)propan-1-ona Composto 36.

O Composto 36 foi preparado seguindo o método E com trans-(4,5-diidro- 5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 07124A (0,146 g, 0,56 mmol), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 3 horas a 50°C e preparação, diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(morfolin-1-il)propan-1-ona Composto 36, foi obtido como a sólido amarelo pálido (0,143 g, 89% de produção).



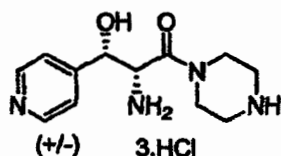
Composto 36

- PM: 287,78; Produção: 89%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 115,9. ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,32 - 3,82 (m, 8H, 4xCH₂), 5,41 (d, 1H, J= 5,0

Hz, CHO-), 8,28 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, J= 5,8 Hz, ArH), CH-NH₂ não observado.

Triidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperazin-1-il) propan-1-ona Composto 37.

- 5 Composto 37 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-*terc*-butiloxicarbonil-piperazin-1-il) metanona SLA 07124B (0,31 g, 0,86 mmol), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 3 horas a 50°C e preparação, triidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona Composto 37,
10 foi obtido como um sólido amarelo (0,303 g, 71%).



Composto 37

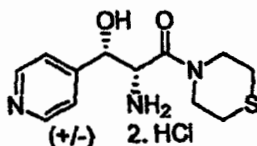
PM: 359,8; Produção: 71%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C): 201,4.

R_f 0,20 (CH₂Cl₂: MeOH = 90: 10), base livre.

- ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,31-3,48 (m, 4H, 2xCH₂), 3,63-3,90 (m, 2H, CH₂N),
15 4,00 - 4,35 (m, 2H, CH₂N), 5,15 (d, 1H, J= 4,5 Hz, CHNH₂), 5,58 (d, 1H, J= 4,5 Hz, CHO), 8,38 (d, 2H, J= 6,4 Hz, ArH), 9,04 (d, 2H, J = 6,5 Hz, ArH).

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-tiomorfolinopropan-1-ona Composto 38.

- O Composto 38 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro- 5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(tiomorfolino)metanona SLA 07132 (0,926 g, 3,36 mmols), ácido clorídrico 37% (1,1 mL) e metanol (10 mL). Após 3 horas a 50°C e preparação, diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1- tiomorfolinopropan-1-ona Composto 38 foi obtido como a sólido amarelo pálido (1,1 g, 99% de produção).

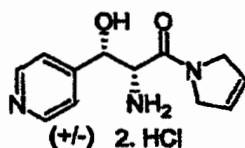


- 25 Composto 38

PM: 340,35; Produção: 99%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 200,6, ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 2,42 - 2,52 (m, 1H, CH_2), 2,53 - 2,70 (m, 1H, CH_2), 2,70 - 2,90 (m, 2H, CH_2), 3,45 - 3,71 (m, 2H, CH_2N), 3,87 - 4,00 (m, 1H, CH_2N), 4,18 - 4,28 (m, 1H, CH_2N), 5,44 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, CHO), 8,34 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, ArH), 9,03 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, ArH), $-\text{CHNH}_2$ não observado (sob H_2O). ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 27,9, 28,7, 46,6, 50,0, 56,0, 71,3, 126,9 (2xC), 143,2 (2xC), 161,3, 165,7.

Diidrocloridrato de DL-treo-2-Amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Composto 39.

- 10 O Composto 39 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5-diidro- 5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 07180 (0,276 g, 1,14 mmols), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (10 mL). Após 2,5 horas em TR e preparação, diidrocloridrato de DL-treo-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Composto 39 foi
- 15 obtido (343 mg, 99% de produção) como um sólido branco.



Composto 39

PM: 306,27; Produção: 99%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 186,3.

- ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 3,91- 4,02 (m, 1H, CH-NH_2), 4,09 - 4,21 (m, 1H, CH_2), 4,27 - 4,41 (m, 1H, CH_2), 4,44 - 4,59 (m, 1H, CH_2), 4,55 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, CH_2N), 5,46 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, CHO), 5,80 - 5,90 (m, 2H, CH=CH), 8,24 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, ArH).

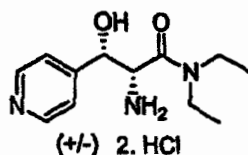
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 54,6, 54,7, 57,6, 71,0, 125,9, 126,4, 126,8 (2xC), 143,1 (2xC), 161,6, 165,5.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 234,1 ($[\text{MH}]^+$, 5), 137,1 (100).

- 25 Diidrocloridrato de DL-treo-2-amino-N,N-dietil-3-hidróxi-3-(piridin-4-il) propanamida Composto 40.

O Composto 40 foi preparado seguindo o método E com dietilamida de *trans*-N,N-dietil- 4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 07194A (254 mg, 1,03 mmols), ácido clorídrico a 37% (1,0 mL) e metanol (10

mL). Após 2 horas em TR e preparação DL-*treo*-2-amino-N,N-diethyl-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propanamida diidrocloridrato Composto 40 foi obtido (212 mg, 67% de produção) como um sólido amarelo pálido.



Composto 40

5 PM: 310,30; Produção: 67%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 159,6°C.

R_f 0,10 (CH₂Cl₂: MeOH = 90:10), base livre.

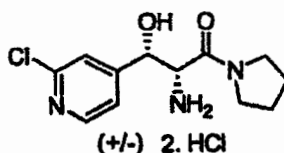
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,01-1,12 (m, 6H, 2xCH₃), 3,01 - 3,31 (m, 3H, CH₂), 3,40 - 3,52 (m, 1H, CH₂), 4,64 (d, 1H, J= 6,8 Hz, CHN), 5,31 (d, 1H, J= 6,8 Hz, CHO), 8,22 (d, 1H, J= 6,4 Hz, ArH), 8,94 (d, 1H, J= 6,4 Hz, ArH).

10 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 12,9, 14,4, 42,1, 43,4, 55,9, 72,1, 126,9 (2xC), 143,3 (2xC), 161,5, 166,1.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 238,1 ([MH]⁺, 5), 137,1 (100).

15 Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 41.

O Composto 41 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(5-(2-cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA 07174 (0,179 g, 0,64 mmols), ácido clorídrico 37% (1,0 mL) e metanol (7 mL). Após 2 horas em TR e preparação, diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(2-cloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 41 foi obtido (212 mg, 67 (142 mg, 65% de produção) como um sólido amarelo pálido.



Composto 41

25 PM: 342,65; Produção: 65%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 184,3.

R_f 0,15 (CH₂Cl₂:MeOH = 90: 10), base livre.

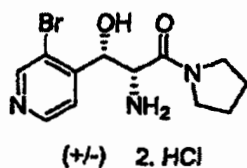
^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,50 - 1,90 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,50 - 2,61 (m, 1H, CH_2N), 3,25 - 3,38 (m, 1H, CH_2N), 3,40 - 3,53 (m, 2H, CH_2N), 4,26 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CHN), 4,99 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CHO), 7,45 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, ArH), 7,53 (s, 1H, ArH), 8,41 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, ArH).

5 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,9, 26,7, 47,5, 48,0, 58,4, 71,9, 122,0, 123,5, 151,1, 152,7, 154,0, 165,7.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 270,1 / 272,1 ($[\text{MH}]^+$, 40/13), 171,0 / 172,0 (100/32).

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(3-bromopiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 42.

10 Composto 42 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(5-(3-bromopiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028A (1,141 g, 3,52 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (15 mL). Após 3 horas a 50°C e preparação de diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(3-bromopiridina-4-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 42
15 foi obtido como um sólido branco (667 mg, 49% de produção).



Composto 42

PM: 387,10; Produção: 49,0%; Sólido branco; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 216,3.

^1H -RMN (CD_3OD_3 , δ): 1,73-1,99 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,01- 3,05 (m, 1H, CH_2N), 3,44 - 3,51(m, 2H, CH_2N), 3,60 - 3,73(m, 1H, CH_2N), 4,60 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, CH-N), 5,54 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, CH-O), 8,26 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, ArH)), 8,86 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, ArH), 9,10 (s, 1H, ArH).

20 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,8, 27,1, 56,4, 70,1, 122,7, 127,6, 145,1, 148,4, 156,8, 165,0, $2\times\text{C}$ não observado.

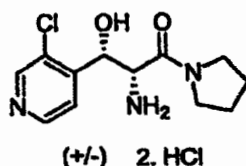
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 314,1/316,1 ($[\text{MH}]^+$, 35/35), 215,0/217 (50/50).

25 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 42 TR = 3,08 minutos, área de pico de 92,8%.

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-(3-cloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 43.

O Composto 43 foi preparado seguindo o método E com *trans*-

(5-(3-cloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01028B (0,925 g, 3,31 mmols), ácido clorídrico 37% (0,6 mL) e metanol (15 mL). Após 2 horas a 50°C e preparação, diidrocloridrato DL-*treo*-2-amino-3-(3-cloropiridina-4-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 43 foi obtido
5 como um sólido branco (599 mg, 53% de produção).



Composto 43

PM: 342,65; Produção: 53%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 214,0.

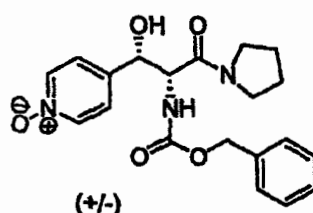
¹H-RMN (CD₃OD₃ δ): 1,75 - 2,02 (m, 4H, 2xCH₂), 3,13 - 3,25 (m, 1H, CH₂N),
10 3,39 - 3,62 (m, 2H, CH₂N), 3,65 - 3,80 (m, 1H, CH₂N), 4,66 (d, 1H, J = 4,5 Hz, CH-N), 5,66 (d, 1H, J = 4,6 Hz, CH-O), 8,40 (d, 1H, J = 5,8 Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, J = 5,8 Hz, ArH), 9,13 (s, 1H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,3, 25,6, 46,6, 46,8, 54,6, 66,5, 126,5, 132,4, 141,7, 142,9, 155,6, 163,4.

15 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 270/272 ([MH]⁺, 33/11), 171/173 (100/32). HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 43 TR = 2,80 minutos, área de pico de 97,2%.

DL-*treo*-3-hidróxi-1-oxo-3-(1-óxi-piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato BAL 01060.

20 A uma solução de DL-*treo*-3-hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato (300 mg, 0,81 mmol, base livre obtida de Composto 58 por tratamento de K₂CO₃, CH₂Cl₂) em diclorometano (40 mL) foi adicionado MCPBA (350 mg, 2,03 mmols). A mistura resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada e o
25 produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc:MeOH = 70:30). DL-*treo*-3-hidróxi-1-oxo-3-(1-óxi-piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato BAL 01060 foi obtido como um sólido (292 mg, 94% de produção).



BAL 01060

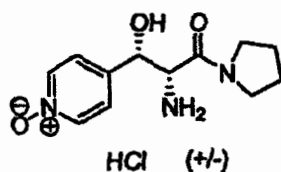
BAL 01060

PM: 385,41; Produção: 94%; Sólido branco.

^1H -RMN CDCl_3 , δ): 1,71 - 2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,35 - 3,53 (m, 3H, CH_2N), 3,54 - 3,68 (m, 1H, CH_2N), 4,65 (dd, 1H, $J = 9,6 \text{ Hz}$, $J = 2,0 \text{ Hz}$, CH-N), 4,90 - 5,12 (m, 3H, CH_2O & OH), 5,20 (d, 1H, $J = 1,9 \text{ Hz}$, CH-O), 5,83 (d, 1H, $J = 9,6 \text{ Hz}$, NH), 7,20 - 7,40 (m, 7H, ArH), 8,08 (d, 2H, $J = 7,1 \text{ Hz}$, ArH).

Cloridrato de DL-*treo*-2-Amino-3-hidróxi-3-(1-óxi-piridin-4-il)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona Composto 44.

Éster de benzila de ácido [2-hidróxi-2-(1-óxi-piridin-4-il)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-etil]-carbâmico BAL 01060 (0,26 g, 0,67 mmol) foi dissolvido em uma solução de ácido clorídrico a 6 N (10 mL). A solução foi agitada durante 0,75 horas a 100°C . O resíduo foi concentrado, dissolvido em MeOH:EtOAc = 50:50 e aquecido ao refluxo. Após resfriamento, a mistura foi evaporada, triturada em MeOH e filtrada para obter cloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(1-óxi-piridin-4-il)-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona Composto 44 (65 mg, 33% de produção) como um sólido branco.



Composto 44

PM: 287,74; Produção: 33%; Sólido branco; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 178,5.

^1H -RMN (D_2O , δ): 1,55 - 1,93 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,65 - 3,80 (m, 1H, CH_2N), 3,22 - 3,56 (m, 3H, CH_2N), 4,43 (d, 1H, $J = 7,6 \text{ Hz}$, CH-N), 5,19 (d, 1H, $J = 7,6 \text{ Hz}$, CH-O), 7,69 (d, 2H, $J = 6,1 \text{ Hz}$, ArH), 8,39 (d, 2H, $J = 6,9 \text{ Hz}$, ArH).

^{13}C -RMN (D_2O , δ): 24,1, 25,8, 47,3, 48,0, 57,4, 70,5, 125,7 ($2\times\text{C}$), 139,9

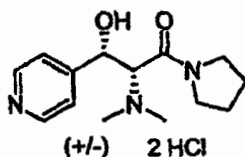
(2xC), 143,7, 165,1.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252,1 ([MH]⁺, 18), 120,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 44 TR = 0,8 minutos, área de pico de 99,9%.

5 Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 45.

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (0,50 g, 1,62 mmol) e paraformaldeído (0,245 g, 8,11 mmols) foram agitados em metanol (25 mL) durante 10 minutos. Cianoboroidreto de sódio (0,612 g, 9,73 mmols) foi adicionado. A solução foi agitada 19 horas a 50°C e em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água. A camada aquosa foi basificada com 1N de hidróxido de sódio (pH = 10). A camada orgânica foi combinada com extratos de diclorometano adicionais, lavada com cloreto de sódio aquoso e sec com MgSO₄, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH = 95:05). DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07140 foi obtido (187 mg, 44%) como um óleo amarelo. A uma solução agitada de DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona SLA 07140 (0,142 g, 0,54 mmol) em acetato de etila (5 mL) foi adicionado em gotas por meio de seringa de 4 mL de uma solução de HCl em Et₂O (0,3 M). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 0,5 hora. O precipitado foi filtrado, lavado com Et₂O e sec. Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-(dimetilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 45, foi obtido (0,077 g, 43% de produção) como um sólido branco.



Composto 45

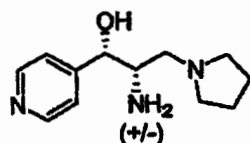
PM: 336,34; Produção: 43%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 201,0.

¹H-RMN (CD₃OD, δ: 1,48 - 1,64 (m, 2H, CH₂), 1,65 - 1,83 (m, 2H, CH₂), 2,60

- 2,72 (m, 1H, CH₂N), 3,15 - 3,33 (m, 1H, CH₂), 3,30 - 3,52 (m, 2H, CH₂), 4,60 (d, 1H, J= 8,4 Hz, CHNH₂), 5,41 (d, 1H, J= 8,4 Hz, CHO), 8,10 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH), 8,84 (d, 2H, J= 6,7 Hz, ArH).

DL-*treo*-2-amino-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 46.

- 5 A uma suspensão agitada de diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (0,86 g, 2,80 mmols) em tetraidrofurano (108 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi lentamente adicionada, em duas porções, hidreto de alumínio de lítio (0,64 g, 16,82 mmols) a 0°C. A mistura de reação foi agitada em TA durante
- 10 20 horas e saciada por uma lenta adição, em gotas, de 2 N de hidróxido de sódio aquoso (8,4 mL, 6 eq). O precipitado amarelo foi filtrado. A camada orgânica foi lavada com água (80 mL) e a camada orgânica foi removida e combinada com extratos de acetato de etila adicionais (4 x 200 mL) e seca-
- 15 da sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (CH₂Cl₂:MeOH:NH₃ = 94:05:01). Após evaporação e secagem DL-*treo*-2-amino-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol Composto 46 foi obtido (0,075 g, 12% de produção) como um sólido amarelo pálido.



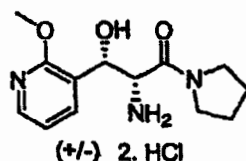
Composto 46

- 20 PM: 221,30; Produção: 12%; Sólido amarelo pálido.
R_f: 0,35 (CH₂Cl₂: MeOH: NH₃ = 90:08:02).
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,60 - 1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,30 - 2,80 (m, 6H, 3xCH₂N), 3,14 - 3,19 (m, 1H, CHNH₂), 4,68 (d, 1H, J= 3,0 Hz, CHO), 7,30 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,55 (d, 2H, J= 6,0 Hz, ArH).
- 25 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,5 (2xC), 54,1, 54,7 (2xC), 60,1, 74,5, 121,4 (2xC), 149,5 (2xC), 152,1.
MS-ESI m/z (rel. int.): 222,1 ([MH]⁺, 100), 205,0 (80), 189,0 (45), 151,0 (70), 134,0 (42), 121,9 (100), 107,9 (40).

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(2-metoxipiridin-3-il)-1-(pirroli-

din-1-il)propan-1-ona Composto 48.

trans-(5-(4,5-diidro-5-(2-metoxipiridin-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 (0,465 g, 1,69 mmol) foi dissolvido em metanol (6 mL). A solução de ácido clorídrico (37%, 0,3 mL) foi adicionado por meio de uma seringa em TR. A mistura foi agitada durante 3 horas a TR. O resíduo foi concentrado, dissolvido no mínimo de MeOH, precipitou-se com EtOAc e filtradas para obter um sólido branco diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(2-metoxipiridina-3-il)-1- (pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 48 (103 mg, 18,0% de produção).



Composto 48

PM: 338,23; Produção: 18,0%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 171,5.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,85 - 2,10 (m, 4H, CH₂), 3,30 - 3,82 (m, 4 H, CH₂N), 4,26 (s, 3H, OCH₃), 4,60 (d, 1H, J = 3,7 Hz, CH-N), 5,45 (d, 1H, J = 3,7 Hz, CH-O), 7,39 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 7,3, ArH), 8,32 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 7,3 Hz, ArH).

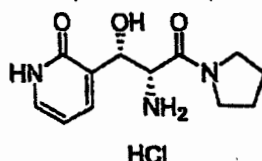
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 27,1, 47,8, 47,9, 56,4, 56,7, 66,0, 119,2, 125,6, 141,5, 143,9, 160,6, 166,1.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 266,2 ([MH]⁺, 30), 248,2,0 (100). HPLC: Método A, detecção UV 254nm, Composto 48 TR = 3,31 minutos, área de pico de 97,9%.

Cloridrato de 3-(DL-*treo*-2-Amino-1-hidróxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-piridina- 2-ona Composto 49.

Trans-(4,5-diidro-5-(2-metoxipiridina-3-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BAL 01014 (0,684 g, 2,487 mmols) foi dissolvido em metanol (10 mL). Uma solução de ácido clorídrico (37%, 0,6 mL) foi adicionado por meio de seringa de em TR. A mistura foi agitada durante 22 horas ao refluxo. O resíduo foi concentrado, triturado com EtOAc e filtrado para obter a sólido

amarelo pálido cloridrato de 3-(DL-*treo*-2-amino-1-hidróxi-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-piridina-2-ona Composto 49 (136 mg, 19,0% de produção).



Composto 49

PM: 287,74; Produção: 19,0%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 180.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,82 - 2,09 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,35 - 3,80 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 4,63 (s, 1H, CH-N), 5,17 (s, 1H, CH-O), 6,56 (t, 1H, ArH), 7,5 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz, ArH), 7,86 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,2, 26,0, 46,6, 46,6, 75,8, 79,7, 127,3, 127,5, 127,9, 129,4, 130,0, 132,3, 133,2, 148,1, 148,4, 155,3, 166,2. MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252,1 ($[\text{MH}]^+$, 18), 163,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 49 TR = 1,13 minutos, área de pico de 84,0%.

Preparação de Composto 51, Composto 52, Composto 53, Composto 54 Composto 55, Composto 56 e Composto 57.

Procedimentos gerais:

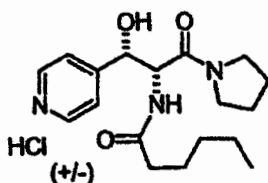
Método F:

A uma suspensão de diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1- (pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (0,150 g, 0,44 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) foi adicionado TEA (0,185 mL, 1,32 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante 10 minutos e resfriada em um banho de gelo com agitação contínua. O cloreto de acila (0,484 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (1 mL) e adicionado em gotas à mistura de reação. A mistura de reação foi deixada atingir temperatura ambiente, agitada durante 16 horas e dividida com H_2O (3 x 4 mL), lavada com salmoura (3 x 4 mL), NaOH (0,5 M, 3 x 4 mL) e a camada orgânica foi evaporada, absorvida em sílica-gel (0,3 g) com EtOAc. O produto desejado foi isolado por cromatografia de coluna empregando um gradiente 0 a 8% [v/v] MeOH em EtOAc. O sólido obtido foi dissolvido em etanol (1 mL) e uma solução de HCl (0,8 M, 1 mL) em EtOH

foi adicionado. Evaporação dos voláteis induziu ao correspondente sal cloridrato.

Cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3 -oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il) propan-2-il)hexanamida Composto 51.

- 5 O composto foi preparado de acordo com o método F com cloreto de hexanoíla (59 mg, 0,484 mmol) e diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3 -(piridin-4- il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22, cloridrato N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3 -oxo-1-(piridin-4-il)-3 -(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamida Composto 51 foi obtido como um sólido não totalmente branco.
- 10 co. (56 mg, 34% de produção).



Composto 51

PM: 369,89; Produção: 34%; Sólido não totalmente branco; Ponto de fusão (°C): 182,0.

- ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,84 (t, 3H, J= 6,7, CH₃), 1,10-1,32 (m, 4H, CH₂), 1,35-1,50 (m, 2H, CH₂), 1,80-2,00 (m, 4H, CH₂), 2,05-2,30 (m, 2H, CH₂), 3,35-3,45 (m, 2H, CH₂), 3,50-3,65 (m, 2H, CH₂), 5,09 (d, 1H, J= 3,7 Hz, N-CH), 5,38 (d, 1H, J= 3,7 Hz, O-CH), 8,14 (d, 2H, J= 6,3 Hz, ArH), 8,80 (d, 2H, J= 6,3 Hz, ArH).
- 15

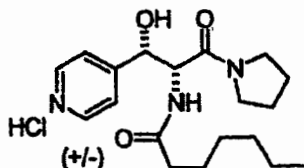
MS-ESI m/z (% rel. int.): 334,2 ([MH]⁺, 10).

- 20 HPLC: Método A, detecção UV 214 nm, Composto 51 TR = 3,90 minutos, área de pico de 99,0%.

Cloridrato de N-(DL-*treo*-1-Hidróxi-3 -oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il) propan-2-il)heptanamida Composto 52.

- 25 O composto foi preparado de acordo com o método F com cloreto de heptanoíla (72 mg, 0,484 mmol) e diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4- il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22, cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)heptanamida Composto 52 foi obtido como um sólido não totalmente bran-

co. (192 mg, 66% de produção).



Composto 52

PM: 383,91; Produção: 66%; Sólido não totalmente branco; Ponto de fusão (°C): 187,1,

- 5 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,88 (t, 3H, $J = 3,7$ Hz, CH_3), 1,15 - 1,37 (m, 6H, CH_2), 1,37 (m, 2H, CH_2), 1,85 - 2,02 (m, 4H, CH_2), 1,18 - 2,27 (m, 2H, CH_2), 3,37 - 3,50 (m, 2H, N-CH_2), 3,55 - 3,70 (m, 2H, NCH_2), 5,14 (d, 1H, N-CH), 5,42 (d, 1H, O-CH), 8,19 (d, 2H, $J = 63$ Hz, ArH), 8,83 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz, ArH).

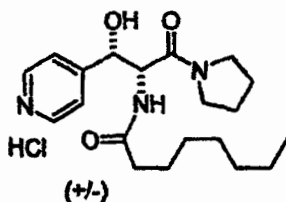
- 10 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 14,4, 23,6, 25,0, 26,7, 27,0, 29,9, 32,6, 36,4, 47,5, 56,7, 72,6, 126,6, 142,0, 164,5, 169,2, 175,9.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 348,2 ($[\text{MH}]^+$, 10).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 52 TR = 4,10 minutos, área de pico de 99,0%.

- 15 Cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida Composto 53.

- O composto foi preparado de acordo com o método F com cloreto de octanoíla (78 mg, 0,484 mmol) e diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22, cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)octanamida Composto 53 foi obtido como um sólido não totalmente branco. (131 mg, 75% de produção).



Composto 53

- PM: 397,94; Produção: 75%; Sólido não totalmente branco; Ponto de fusão (°C): 185,9, ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,91 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 1,12 - 1,37 (m, 8H, CH_2), 1,40 - 1,52 (m, 2H, CH_2), 1,81 (m, 4H, CH_2), 2,12 - 2,25 (m,

2H, CH₂), 3,40 - 3,52 (m, 2H, N-CH₂), 3,55 - 3,65 (m, 2H, N-CH₂), 5,14 (d, 1H, J= 3,7 Hz, N-CH), 5,43 (d, 1H, J= 3,7 Hz, OCH), 8,19 (d, 2H, J= 6,3 Hz, ArH), 8,84 (d, 2H, J= 6,3 Hz, ArH).

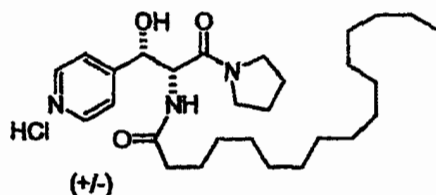
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,4, 23,7, 24,9, 25,0, 25,5, 26,8, 27,0, 30,1, 30,2, 32,8, 34,3, 36,5, 47,5, 56,8, 71,6, 72,6, 126,7, 126,9, 142,1, 143,7, 164,5, 169,2, 176,0.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 362,2 ([MH]⁺, 10).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 53 TR = 4,37 minutos, área de pico de 99,9%.

10 Cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Composto 54.

O composto foi preparado de acordo com o método F com cloreto de palmitoila (133 mg, 0,484 mmol) e diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22, cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)palmitamida Composto 54 foi obtido como um sólido não totalmente branco. (105 mg, 47% de produção).



Composto 54

20 PM: 510,15; Produção: 47%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 185,9.

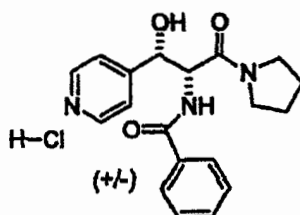
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,92 (t, 3H, CH₃), 1,18 - 1,42 (m, 24H, CH₂), 1,42 - 1,58 (m, 2H, CH₂), 1,85 (m, 4H, CH₂), 2,15 (m, 2H, CH₂), 3,41-3,50 (m, 2H, CH₂), 3,50 - 3,68 (m, 2H, CH₂), 5,14 (d, 1H, J= 3,5 Hz, N-CH), 5,42 (d, 1H, J= 3,5 Hz, O-CH), 8,18 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,82 (d, 2H, J = 5,7 Hz, ArH). ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,4, 23,7, 25,0, 26,8, 27,0, 30,3, 30,4, 30,5, 30,6, 30,7, 30,8, 33,1, 36,4, 47,5, 56,8, 72,6, 126,6, 142,1, 164,5, 169,2, 175,9, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 474,2 ([MH]⁺, 40).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 54 TR = 6,36 minutos,

área de pico de 97,0%.

Cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il) propan-2-il)benzamida Composto 55.

- 5 O composto foi preparado de acordo com o método F com cloreto de benzoíla (141 mg, 0,484 mmol) e diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridina-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22, cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzamida Composto 55, foi obtido como um sólido não totalmente branco. (67 mg, 34% de produção).



10 Composto 55

PM: 375,85; Produção: 34%; Sólido não totalmente branco; Ponto de fusão (°C): 212.

- ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,69 - 1,91 (m, 4H, CH₂), 3,25 - 3,40 (m, 2H, N-CH₂), 3,40 - 3,58 (m, 2H, N-CH₂), 5,22 (d, 1H, J = 3,7 Hz, N-CH), 5,43 (d, 1H, J = 3,5 Hz, O-CH), 7,32 (t, 2H, J = 7,8 Hz, ArH), 7,40 (t, 1H, J = 6,9 Hz, ArH), 7,63 (d, 2H, J = 7,1 Hz, ArH), 8,08 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH), 8,66 (d, 2H, J = 6,1 Hz, ArH).

- ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 27,1, 47,6, 57,6, 72,7, 126,6, 128,4, 129,7, 133,3, 134,4, 142,1, 164,5, 169,0, 169,7.

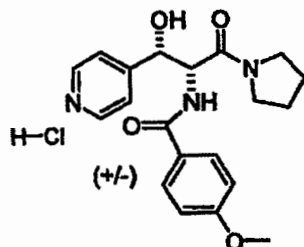
- 20 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 340,2 ([MH]⁺, 5).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 55 TR = 3,66 minutos, área de pico de 99,0%.

Cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il) propan-2-il)-4-metóxi-benzamida Composto 56.

- 25 O composto foi preparado de acordo com o método F com cloreto de 4-metoxibenzoíla (82 mg, 0,484 mmol) e diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22, cloridrato de N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il) pro-

pan-2-il)-4-metóxi-benzamida Composto 56 foi obtido como um sólido não totalmente branco. (105 mg, 58% de produção).



Composto 56

PM: 405,87; Produção: 58%; Sólido não totalmente branco; Mp(°C): 205,3 (dec).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,82 - 2,08 (m, 4H₃ CH₂), 3,45 - 3,55 (m, 2H, CH₂-N), 3,60 - 3,70 (m, 2H, NCH₂), 3,86 (s, 3H, O-CH₃), 5,35 (d, 1H, J = 3,7 Hz, N-CH), 5,56 (d, 1H, J = 3,6 Hz, O-CH), 6,99 (dd, 2H, J = 6,9 Hz, J = 1,9 Hz), 7,76 (dd, 2H, J = 6,9 Hz, J = 1,9 Hz, ArH), 8,21 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH), 8,79 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH).

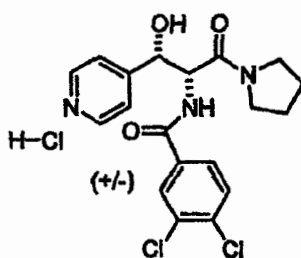
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 27,1, 47,6, 56,0, 57,5, 72,7, 114,9, 115,2, 126,3, 126,6, 130,4, 133,7, 142,1, 164,4, 164,5, 169,1.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 370,2 ([MH]⁺, 10).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 56 TR = 3,76 minutos, área de pico de 99%.

3,4-dicloro-N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzamida Composto 57.

O composto foi preparado de acordo com o método F com cloreto 3,4- diclorobenzoila (101 mg, 0,484 mmol) e diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3- hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22, 3,4-dicloro-N-(DL-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)benzamida Composto 57 foi obtido como um sólido não totalmente branco. (92 mg, 55% de produção).



Composto 57

PM: 444,74; Produção: 55%; Sólido não totalmente branco; Ponto de fusão (°C): 319,5 (dec). ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,82 - 2,05 (m, 4H, CH₂), 3,40 - 3,70 (m, 4H, N-CH₂), 5,33 (d, 1H, J = 3,9 Hz, N-CH), 5,55 (d, 1H, J = 4,0 Hz, O-CH), 7,61 - 7,75 (m, 2H, ArH), 7,96 (d, 1H, J = 1,5 Hz, ArH), 8,22 (d, 2H, J = 6,4 Hz, ArH), 8,81 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 27,0, 57,8, 72,6, 126,6, 128,3, 130,7, 131,9, 133,8, 134,7, 137,2, 142,2, 164,3, 167,2, 168,8.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 408,0, ([MH]⁺, 10)

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 57 TR = 4,28 minutos, área de pico de 99,9%.

Preparação de Composto 58, Composto 59, Composto 60, Composto 61, Composto 62, Composto 63, Composto 64, Composto 65, Composto 66, Composto 67, Composto 68, Composto 69.

Procedimentos Gerais:

15 Método G (em CH₂Cl₂):

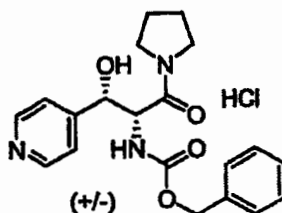
A uma solução agitada de diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1- (pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (0,15 g, 0,49 mmol) em 10 mL de CH₂Cl₂ a +4°C foram adicionados trietilamina (200 µl, 1,45 mmol) e muito lentamente cloreto de ácido em 3 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi agitada durante a noite em TR sob nitrogênio e em seguida dividida entre CH₂Cl₂ e 1 N de carbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo obtido purificado por cromatografia de coluna em sílica (EtOAc:MeOH = 95:5). O sal cloridrato foi obtido em MeOH a 0°C com 0,3 M HCl em dietiléter para fornecer, após evaporação de solventes e secagem, o composto acilado.

25 Método H (em MeOH):

A uma solução agitada de diidrocloridrato de diidrocloridrato de DL-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (0,20 g, 0,65 mmol) em 3 mL de MeOH foram adicionados trietilamina (180 μ L, 1,30 mmol) e aldeído (ou cetona). A mistura foi agitada durante a noite em TR sob nitrogênio e em seguida foi adicionado AcOH (200 μ L, 3,2 mmols) e NaBH₃CN. Após 5 horas a 20°C, MeOH foi evaporado e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e 1 N de carbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (EtOAc: MeOH ou CH₂Cl₂: MeOH). O sal cloridrato foi obtido em MeOH a 0°C com 0,3 M HCl em dietiléter para fornecer, após evaporação de solventes e secagem do composto alquilado.

Cloridrato de DL-*treo*-3 -hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il) propan-2-ilcarbamato de benzila Composto 58.

O composto foi preparado de acordo com o método G de cloroformiato benzila (91 mg, 0,53 mmol). Após preparação cloridrato de DL-*treo*-3 -hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de benzila Composto 58 foi obtido como um sólido (90 mg, 46% de produção).



Composto 58

PM: 405,9; Produção: 46,0%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 185,3.

R_f: 0,38 (MeOH:EtOAc = 10:90) base livre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,87 - 2,03 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40 - 3,48 (m, 2H, CH₂N), 3,56 - 3,62 (m, 2H, CH₂N), 4,85 - 5,04 (m, 3H, CH₂O, CHO), 5,39 (d, 1H, J = 2,8 Hz, NH), 7,26 - 7,36 (m, 5H, ArH), 8,12 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,69 (d, 2H₃ J = 6,0 Hz, ArH).

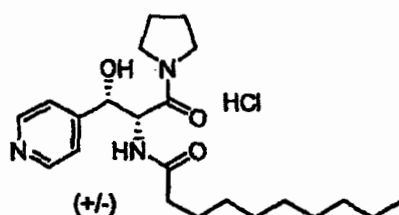
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 27,0, 47,5, 48,0, 58,8, 67,9, 72,7, 126,6 (2xC), 129,1, 129,2, 129,5, 138,1, 141,9 (2xC), 158,1, 164,4, 169,2.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 370,1 ([MH]⁺, 15), 219,0 (100). HPLC: Método A,

detecção UV 254 nm, Composto 58 TR = 4,10 minutos, área de pico de 99,8%.

Cloridrato de *N*-(DL-*treo*-3-hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)decanamida Composto 59.

- 5 O composto foi preparado de acordo com o método G com cloreto de decanoíla (111 µL, 0,53 mmol). Após preparação cloridrato de *N*-(DL-*treo*-3-hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il) decanamida Composto 59 foi obtido como um sólido (115 mg, 55% de produção).



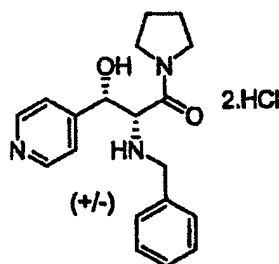
Composto 59

- 10 PM: 425,99; Produção: 55%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 184,8.
 R_f: 0,22 (MeOH:EtOAc = 5:95) base livre.
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,90 (t, 3H, J= 7,0 Hz, CH₃), 1,26-1,34 (m, 12H, Ox-CH₂), 1,42-1,50 (m, 2H, CH₂), 1,86 - 1,98 (m, 4H, 2xCH₂), 2,13 - 2,20 (m, 2H, CH₂CO), 3,41 - 3,46 (m, 2H, CH₂N), 3,52 - 3,61 (m, 2H, CH₂N), 5,12 (d, 1H, J= 3,8 Hz, CH), 5,40 (d, 1H, J = 3,7 Hz, CH), 8,16 (d, 2H, J= 6,5 Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, J = 6,7 Hz, ArH).
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,4, 23,7, 25,0, 26,8, 27,0, 30,3, 30,4, 30,6, 33,0, 36,5, 47,5, 56,8, 72,6, 126,6 (2xC), 142,1 (2xC), 164,4, 169,2, 175,9.
 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 390,1 ([MH]⁺, 20), 219,1 (100).
 20 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 59 TR = 4,9 minutos, área de pico de 99,5%.

Diidrocloridrato de DL-*treo*-2-(benzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 60.

- 25 O composto foi preparado de acordo com o método H com benzaldeído (78 mg, 0,72 mmol). Após cromatografia de coluna (EtOAc:MeOH = 95:5) e tratamento de HCl, diidrocloridrato de DL-*treo*-2-(benzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 60, foi obtido

como um sólido (114 mg, 46% de produção).



Composto 60

PM: 398,33; Produção: 46%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 131,5.

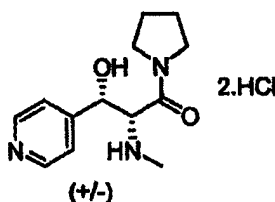
R_f: 0,60 (MeOH:EtOAc = 10:90) base livre.

- 5 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,35 - 1,72 (m, 4H, 2xCH₂), 2,10 - 2,18 (m, 1H, CH₂N), 2,78 - 2,86 (m, 1H, CH₂N), 3,18 - 3,24 (m, 2H, CH₂N), 4,22 (d, 1H, J = 8,5 Hz, CH), 4,26 - 4,36 (m, 2H, CH₂N), 5,18 (d, 1H, J = 8,5 Hz, CH), 7,43 - 7,51 (m, 5H, BzH), 7,86 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH), 8,69 (d, 2H, J = 6,6 Hz, ArH). ¹³C-
- 10 RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,3, 47,3, 47,9, 51,4, 63,9, 72,4, 126,2, 130,3, 131,0, 131,4, 131,5, 148,9, 156,1, 163,9, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 326,1 ([MH]⁺, 100), 227,0 (80).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 60 TR = 4,30 minutos, área de pico de 98,2%.

- 15 Diidrocloridrato de DL-treo-3-hidróxi-2-(metilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 61.

- O composto foi preparado de acordo com o método H com paraformaldeído (21 mg, 0,65 mmol). Após cromatografia de coluna (EtOAc:MeOH = 7:3) e tratamento de HCl, diidrocloridrato de DL-treo-3-hidróxi-2-(metilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 61, foi
- 20 obtido como a sólido amarelo pálido (28 mg, 13% de produção).



Composto 61

PM: 322,23; Produção: 13%; Sólido amarelo pálido. RF: 0,20 (MeOH: EtOAc = 30:70) base livre.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,60-1,80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,61 (s, 1H, CH_3), 2,68 - 2,76 (m, 1H, CH_2N), 3,24 - 3,57 (m, 3H, CH_2N), 4,53 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, CH), 5,26 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, CH), 8,11 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, ArH), 8,85 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, ArH).

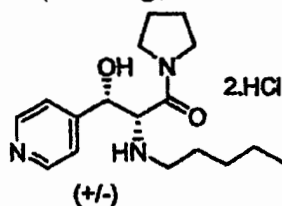
5 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,8, 26,7, 32,8, 47,7, 48,3, 65,4, 71,7, 126,7 ($2\times\text{C}$), 143,4 ($2\times\text{C}$), 161,1, 163,9.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 251,1 ($[\text{MH}]^+$, 10), 151,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 61 TR = 0,70 minutos, área de pico de 97,5%.

10 Diidrocloreto de DL-*treo*-3-hidróxi-2-(pentilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 62.

O composto foi preparado de acordo com o método H com valeraleído (60 mg, 0,68 mmol). Após cromatografia de coluna ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 95:5$) e tratamento de HCl, diidrocloreto de DL-*treo*-3-hidróxi-2-(pentilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 62, foi obtido como um sólido branco (107 mg, 44% de produção).



Composto 62

PM: 378,34; Produção: 44%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 86,6.

Rf: 0,30 ($\text{MeOH}:\text{EtOAc} = 20:80$) base livre.

20 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,95 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 1,32 - 1,40 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 1,70 - 1,87 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,70 - 2,75 (m, 1H, CH_2N), 2,90 - 3,00 (m, 1H, CH_2N), 3,10 - 3,39 (m, 3H, CH_2N), 3,46 - 3,60 (m, 1H, CH_2N), 4,61 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, CH), 5,39 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, CH), 8,22 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz, ArH).

25 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 9,3, 14,1, 23,2, 24,8, 26,7, 26,8, 29,7, 47,6, 47,9, 64,5, 72,1, 126,8 ($2\times\text{C}$), 143,3 ($2\times\text{C}$), 161,1, 164,1.

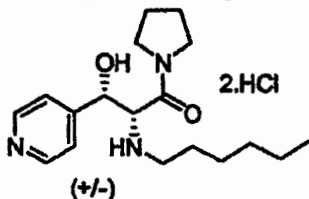
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 306,3 ($[\text{MH}]^+$, 15), 207,1 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 62 TR = 3,60 minutos,

área de pico de 98,5%.

Diidrocloridrato de DL-treo-3-Hidróxi-2-(hexilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 63.

- 5 O composto foi preparado de acordo com o método H com hexanal (71 mg, 0,68 mmol). Após cromatografia de coluna (EtOAc:MeOH = 95:5) e tratamento de HCl, diidrocloridrato de DL-treo-3-hidróxi-2-(hexilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 63, foi obtido como um sólido bege (112 mg, 45% de produção).



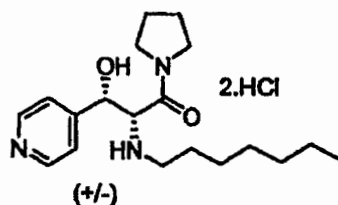
Composto 63

- 10 PM: 392,36; Produção: 45%; Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 108,2.
 R_f: 0,35 (MeOH:EtOAc = 20:80) base livre.
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,94 (t, 3H, J= 7,2 Hz, CH₃), 1,30 - 1,42 (m, 6H, 3xCH₂), 1,66 - 1,90 (m, 6H, 3xCH₂), 2,68 - 2,74 (m, 1H, CH₂N), 2,90 - 2,99 (m, 1H, CH₂N), 3,09 - 3,16 (m, 1H, CH₂N), 3,32 - 3,39 (m, 1H, CH₂N), 3,47 -
 15 3,60 (m, 2H, CH₂N), 4,60 (d, 1H, J= 7,7 Hz, CH), 5,38 (d, 1H, J= 7,7 Hz, CH), 8,24 (s, 2H, ArH), 8,97 (s, 2H, ArH).
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,3, 23,4, 24,8, 26,7, 27,1, 27,2, 32,4, 47,6, 64,4, 72,1,
 126,9 (2xC), 143,2 (2xC), 161,3, 164,1.
 20 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 320,1 ([MH]⁺, 30), 221,1 (100).
 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 63 TR = 3,80 minutos, área de pico de 97,8%.

Diidrocloridrato de DL-treo-3-Hidróxi-2-(heptilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 64.

- 25 O composto foi preparado de acordo com o método H com heptaldeído (82 mg, 0,68 mmol). Após cromatografia de coluna com EtOAc:MeOH = 95:5 e tratamento de HCl, diidrocloridrato de DL-treo-3-hidróxi-2-(heptilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 64 foi

obtido como um sólido branco (121 mg, 47% de produção).



Composto 64

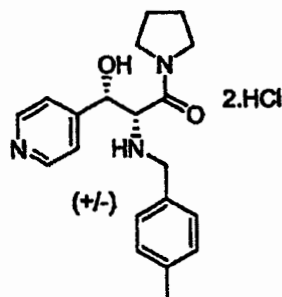
PM: 406,39; Produção: 47%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 242,4.

R_f: 0,40 (MeOH:EtOAc = 20:80) base livre.

- 5 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 0,92 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃), 1,32 - 1,40 (m, 8H, 4xCH₂), 1,65 - 1,90 (m, 6H, 3xCH₂), 2,71 - 2,76 (m, 1H, CH₂N), 2,90 - 2,99 (m, 1H, CH₂N), 3,09 - 3,38 (m, 1H, CH₂N), 3,47-3,62 (m, 2H, CH₂N), 4,61 (d, 1H, J = 7,5 Hz, CH), 5,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz, CH), 8,24 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,97 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH).
- 10 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 14,4, 23,6, 24,8, 26,7, 27,1, 27,5, 29,9, 32,7, 47,7, 64,4, 72,1, 126,9 (2xC), 143,2 (2xC), 161,4, 164,1.
- MS-ESI m/z (% rel. Int.): 334,1 ([MH]⁺, 45), 235,1 (100).
- HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 64 TR = 4,00 minutos, área de pico de 97,5%.

- 15 DL-treo-2-(4-Metilbenzilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 65.

- O composto foi preparado de acordo com o método H com 4-metilbenzaldeído (86 mg, 0,70 mmol). Após cromatografia de coluna (EtO-Ac:MeOH = 95:5) e tratamento de HCl, DL-treo-2-(4-metilbenzilamino)- 3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 65 foi obtido
- 20 como um sólido branco (137 mg, 51% de produção).



Composto 65

PM: 412,35; Produção: 51%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 87,5.

R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc = 5:95) base livre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,49-2,12 (m, 4H, 2xCH₂), 2,30-2,40 (m, 1H, CH₂N), 2,35, (s, 3H, CH₃), 2,75-2,95 (m, 1H, CH₂N), 3,18-3,25 (m, 2H, CH₂N), 4,12-4,32 (m, 3H, CH₂N, CH), 5,30 (d, 1H, J= 7,9 Hz, CH), 7,24-7,39 (m, 4H, BzH), 8,11 (d, 2H, J= 6,7 Hz, ArH), 8,89 (d, 2H, J= 6,6 Hz, ArH).

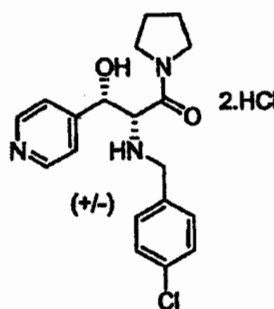
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 21,2, 24,7, 26,3, 26,4, 47,4, 47,9, 51,2, 63,4, 72,4, 126,1, 126,6 (2xC), 128,2, 130,9, 131,4, 131,5, 141,4, 143,5 (2xC), 148,9, 156,1; 160,5, 163,8,

10 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 340,1 ([MH]⁺, 10), 104,9 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 65 TR = 3,70 minutos, área de pico de 97,3%.

DL-*treo*-2-(4-Clorobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 66.

15 O composto foi preparado de acordo com o método H com 4-clorobenzaldeído (98 mg, 0,70 mmol). Após cromatografia de coluna (EtOAc: MeOH = 95:5) e tratamento de HCl, DL-*treo*-2-(4-clorobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 66, foi obtido como um sólido branco (126 mg, 45% de produção).



Composto 66

20 PM: 432,77; Produção: 45%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 122,7.

R_f: 0,20 (MeOH: EtOAc = 5:95) base livre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,54 - 1,75 (m, 4H, 2xCH₂), 2,41 - 2,49 (m, 1H, CH₂N), 3,08 - 3,15 (m, 1H, CH₂N), 3,19 - 3,27 (m, 2H, CH₂N), 4,25 - 4,47 (m, 3H, CH₂N, CH), 5,34 (d, 1H, J= 7,9 Hz, CH), 7,46 - 7,55 (m, 4H, BzH), 8,15 (d, 2H, J= 6,0 Hz, ArH), 8,92 (d, 2H, J= 5,7 Hz, ArH).

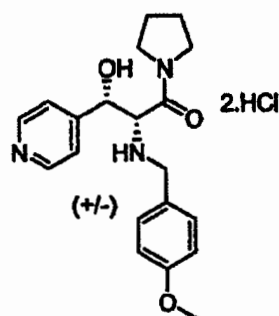
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,7, 26,5, 47,5, 47,8, 50,8, 63,8, 72,3, 126,7 (2xC), 130,3, 133,4, 137,1, 143,5 (2xC), 149,0, 160,6, 163,8,

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360,1/362,1 ($[\text{MH}]^+$, 2O), 124,9 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 66 TR = 3,70 minutos, área de pico de 97,0%.

DL-*treo*-2-(4-Metoxibenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 67.

O composto foi preparado de acordo com o método H com 4-metoxibenzaldeído (95 mg, 0,70 mmol). Após cromatografia de coluna (EtO-Ac: MeOH = 95:5) e tratamento de HCl, DL-*treo*-2-(4-metoxibenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 67, foi obtido como um sólido branco (123 mg, 44% de produção).



Composto 67

PM: 428,35; Produção: 44%; Sólido branco; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 193,2.

R_f: 0,20 (MeOH/EtOAc = 5:95) base livre.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,51 - 1,72 (m, 4H, 2xCH₂), 2,38 - 2,41 (m, 1H, CH₂N), 2,94 - 3,01 (m, 1H, CH₂N), 3,18 - 3,28 (m, 2H, CH₂N), 3,81 (s, 3H, CH₃O), 4,18 - 4,34 (m, 3H, CH₂N, CH), 5,31 (d, 1H, J = 7,3 Hz, CH), 6,97 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH), 7,42 (d, 2H, J = 8,5 Hz, ArH), 8,13 (d, 2H, J = 6,5 Hz, ArH), 8,91 (d, 2H, J = 6,3 Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,7, 26,5, 47,5, 47,9, 51,1, 55,9, 63,2, 72,3, 115,5, 122,9, 126,8 (2xC), 133,1, 143,3 (2xC), 160,9, 162,4, 163,8.

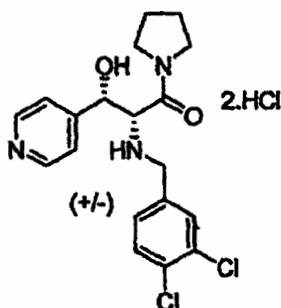
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 356,1 ($[\text{MH}]^+$, 10), 120,9 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 67 TR = 3,50 minutos, área de pico de 98,6%.

Diidrocloreto de DL-*treo*-2-(3,4-diclorobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-

il)-1- (pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 68.

O composto foi preparado de acordo com o método H com 3,4-diclorobenzaldeído (122 mg, 0,70 mmol). Após cromatografia de coluna (EtOAc:MeOH = 95:5) e tratamento de HCl, DL-*treo*-2-(3,4- diclorobenzilamino)-3 -hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona diidrocloridrato Composto 68 foi obtido como um sólido branco (153 mg, 50% de produção).



Composto 68

PM: 467,22; Produção: 50%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 190,3.

R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc = 5:95) base livre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,58 - 1,76 (m, 4H, 2xCH₂), 2,48 - 2,55 (m, 1H, CH₂N), 2,85 - 3,00 (m, 1H, CH₂N), 3,18 - 3,26 (m, 2H, CH₂N), 4,23 - 4,41 (m, 2H, CH₂N), 4,54 (d, 1H, J= 7,7 Hz, CH), 5,34 (d, 1H, J= 7,2 Hz, CH), 7,48 (d, 1H, J= 8,3 Hz, ArH), 7,63 (dd, 1H, J= 8,2 Hz, J=1A Hz, ArH), 7,75 (s, 1H, ArH), 8,16 (d, 2H, J= 5,4 Hz, ArH), 8,92 (d, 2H, J= 5,3 Hz, ArH).

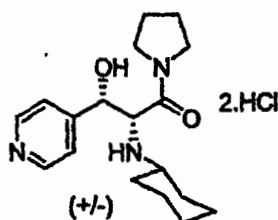
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,2, 25,0, 46,0, 46,4, 48,9, 62,5, 70,7, 125,3, 130,2, 130,6, 130,7, 132,3, 133,6, 141,9, 159,2, 162,3.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 394,1/396,1 ([MH]⁺, 40), 110,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 68 TR = 3,90 minutos, área de pico de 99,0%.

DL-*treo*-2-(4-Metoxibenzilamino)-3-hidróxi-3-piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 69.

O composto foi preparado de acordo com o método H com cicloexanona (75 µL, 0,70 mmol). Após cromatografia de coluna (EtOAc: MeOH = 95:5) e tratamento de HCl, DL-*treo*-2-(4-metoxibenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4- il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 69 como um sólido branco (154 mg, 61% de produção).



Composto 69

PM: 390,35; Produção: 61%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 144,1.

Rf: 0,25 (MeOH: EtOAc = 5:95) base livre.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,16 - 2,15 (m, 15H, 7xCH₂, CH), 2,65 - 2,72 (m, 1H, CH₂N), 3,07 - 3,15 (m, 1H, CH₂N), 3,43 - 3,65 (m, 2H, CH₂N), 4,61 (d, 1H, J= 7,8 Hz, CH-N), 5,35 (d, 1H, J= 7,8 Hz, CH-O), 8,21 (d, 2H, J= 6,3 Hz, ArH), 8,95 (d, 2H, J= 6,1 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,2, 24,0, 24,2, 24,4, 25,2, 28,2, 29,3, 46,1, 57,4, 60,5, 71,0, 125,4 (2xC), 141,8 (2xC), 159,5, 162,6.

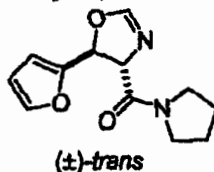
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 318,2 ([MH]⁺, 40; 219,1, 100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 69 TR = 3,40 minutos, área de pico de 99,7%.

Preparação de cloridrato de (±)-*trans*-2-amino-3-(furan-2-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 201.

trans-5-(Furan-2-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136D.

BLE 04136D foi preparado de acordo com o método D empregando 2-furaldeído (0,449 mL, 5,42 mmols), KOH (0,276 mg, 4,92 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,75 g, 5,42 mmols). Após preparação o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, cicloexano:EtOAc = 100:0 a 0:100) para induzir, após evaporação, a *trans*-5-(furan-2-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04138D (0,742 g, 58,5% de produção) como um óleo amarelo claro.



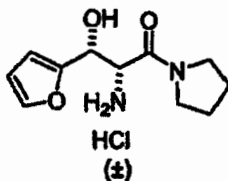
BLE 04136D

PM: 234,25; Produção: 58,5%; Óleo Amarelo Pálido.

^1H -RMN (CDCl_3, δ): 1,80 - 2,10 (m, 4H, CH_2), 3,47 - 3,60 (m, 3H, CH_2N), 3,93 - 4,03 (m, 1H, CH_2N), 4,94 (dd, 1H, $J = 1,1 \text{ Hz}$, $J = 2,2 \text{ Hz}$, CH-N), 6,14 (d, 1H, $J = 7,4 \text{ Hz}$, CH-O), 6,37 (dd, 1H, $J = 3,3 \text{ Hz}$, $J = 1,8 \text{ Hz}$, CH=C), 6,47 (d, 1H, $J = 3,3 \text{ Hz}$, CH=C), 6,92 (d, 1H, $J = 2,2 \text{ Hz}$, O-CH=N), 7,44 (t, 1H, $J = 1,6 \text{ Hz}$, OCH=C).

Cloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-(furan-2-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 201.

O Composto 201 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(5-(furan-2-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona BLE 04136D (0,30 g, 1,28 mmol), ácido clorídrico 37% (0,3 mL) e metanol (10 mL). Após durante a noite em TR e preparação cloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-(furan-2-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (0,22 g, 66% de produção) foi obtido como um sólido marrom pálido.



Composto 201

PM: 260,72; Produção: 66%; Sólido marrom pálido; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 159,8.

^1H -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}, \text{O}$): 1,62 - 1,95 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2,72 - 2,85 (m, 1H, CH_2N), 3,22 - 3,35 (m, 1H, CH_2N), 3,38 - 3,55 (m, 2H, CH_2N), 4,35 (d, 1H, $J = 8,5 \text{ Hz}$, CH-N), 4,91 (d, 1H, $J = 8,5 \text{ Hz}$, CH-O), 6,45 (m, 2H, ArH), 7,52-7,57 (m, 1H, ArH). ^{13}C -RMN ($\text{CD}_3\text{OD}, \text{O}$): 24,9, 26,9, 47,4, 47,6, 57,4, 67,8, 109,9, 111,9, 144,4, 153,0, 166,0.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 225,1 ($[\text{MH}]^+$, 18), 207,1 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 201 TR = 2,87 minutos, área de pico de 92,0%.

Preparação de diidrocloridrato de (-)-(2*R*,3*S*)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 203 e diidrocloridrato de (+)-(2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 204.

Extração da base livre de Composto 22:

diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (350 mg, 1,14 mmol) foi dissolvido em 20 mL de uma solução de K_2CO_3 (10%) e a mistura aquosa foi em seguida saturada com NaCl. A fase aquosa foi extraída por uma mistura de CH_2Cl_2 : 2-PrOH = 9: 1 (6x15 mL). A fase orgânica foi secada sobre $MgSO_4$ e evaporada para fornecer 226 mg (85% de produção) da base livre de Composto 22.

Separação quiral analítica:

20 μ L de uma solução de 1 mg/mL de Composto 22 foram injetados em Chiralpak AD: taxa de fluxo = 1 mL/minuto, temperatura = 25°C, fase móvel: hexano:etanol = 1:1, detecção por UV a 220 nm e por polarímetro, TR (-) = 8,20 minutos, TR (+) = 10,61 minutos, k (-) = 1,72, k (+) = 2,51, α = 1,47 e resolução R_s = 3,08.

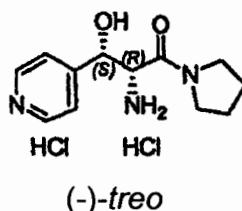
Preparação quiral semipreparativa:

Uma solução de 100 mg/mL foi preparada e 10 μ L desta solução foram injetados a cada 4,5 minutos em Chiralpak AD, taxa de fluxo = 1 mL/minuto, fase móvel hexano:etanol = 4:6, detecção por UV a 254 nm. 135 injeções sucessivas foram feitas. As duas frações principais foram identificadas por UV e coletadas em dois diferentes flancos. O solvente foi removido em vácuo a 30°C. O sólido resultante foi dissolvido em 50 mL de CH_2Cl_2 e em seguida filtradas em uma membrana de millipore de 0,45 μ m. Após evaporação de CH_2Cl_2 , o sólido foi dissolvido em 50 mL de metanol e em seguida filtrado. Os sais foram regenerados de acordo com o procedimento reportado acima.

Regeneração do sal:

Após a separação quiral, cerca de 63 mg de cada enantiômero da base livre foram dissolvidos em 100 mL de etanol e 6,7 mL de HCl (0,2 N, 5 eq) foram adicionados. O solvente foi evaporado, em seguida 50 mL de etanol foram adicionados e em seguida removidos em vácuo e os produtos foram secs sobre P_2O_5 sob vácuo durante a noite. A pureza enantiomérica dos produtos foi checada por injeção analítica dos sais regenerados:

Diidrocloridrato de (-)-(2R,3S)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 203.



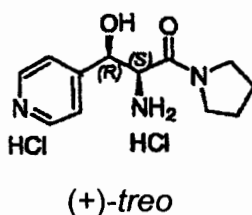
Composto 203

- 5 PM: 308,20; 83 mg obtido; Produção: 23,5%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 183,5.

Excesso enantiomérico = 99,3%

$\alpha^{25}_D = -22,7$ (MeOH, $c = 0,51$).

- 10 Diidrocloridrato de (+)-(2S,3R)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il) propan-1-ona Composto 204.



Composto 204

PM: 308,20; 82 mg obtido; Produção: 23,5%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 176,9.

- 15 Excesso enantiomérico = 98,5%

$\alpha^{25}_D = +23,1$ (MeOH, $c = 1$).

Preparação de cloridrato de (+)-treo-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 205 e cloridrato de (-)-treo-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 206.

- 20 Extração da base livre:

Cloridrato de ($\pm$)-treo-2-amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 23 (243 mg, 0,88 mmol) foi dissolvido em 10 mL de uma solução de Na_2CO_3 (10%) e a mistura aquosa foi em seguida saturada com NaCl. A fase aquosa foi extraída por 5 x 15 mL de uma mistura CH_2Cl_2 : 2-PrOH = 9:1. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 e

25 evaporada para fornecer 190 mg (90%) da base livre de Composto 23.

Separação quiral analítica:

20 μ L de uma solução de 1 mg/mL de Composto 23 foram injetados em uma Chiralpak AD analítica: taxa de fluxo = 1 mL/minuto, temperatura = 25°C, fase móvel: etanol, detecção por UV a 220 nm e por polarímetro, TR (+) = 4,98 minutos, TR (-) = 6,23 minutos, k (+) = 0,55, k (-) = 0,93, α = 1,17 e resolução Rs = 3,34.

Regeneração do sal:

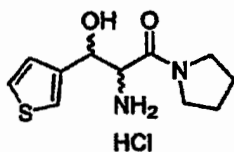
Após a separação quiral, cerca de 70 mg de cada enantiômero da base livre foram dissolvidos em 100 mL de etanol e 3,6 mL de HCl (0,2 N, 2,5 eq) foram adicionados. O solvente foi evaporado, em seguida 50 mL de etanol foram adicionados e em seguida removidos em vácuo. O produto foi dissolvido em 2 mL de metanol e 3 mL de acetato de etila foram adicionados. Os solventes foram removidos para fornecer um sólido branco e em seguida, os sólidos foram secs sobre P₂O₅ sob vácuo durante a noite.

15 Separação quiral semipreparativa:

A 175 mg/mL solution da base livre foi preparada e 6 μ L desta solução foram injetados a cada 3 minutos em uma Chiralpak AD analítica, taxa de fluxo = 1 mL/minuto, fase móvel etanol, detecção por UV a 254 nm. 150 injeções sucessivas foram feitas. As duas frações principais foram identificadas por UV e coletadas em dois diferentes flancos. O solvente foi removido em vácuo a 30°C. O sólido resultante foi dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂ e em seguida filtradas em uma membrana de millipore de 0,45 μ m. Após evaporação de CH₂Cl₂, o sólido foi dissolvido em 50 mL de metanol e em seguida filtradas. O sal foi regenerado de acordo com o procedimento reportado acima.

A pureza enantiomérica dos produtos foi checada por injeção analítica dos sais regenerados:

Cloridrato de (+)-*treo*-2-Amino-3 -hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3 -il) propan-1-ona Composto 205.



(+)-treo

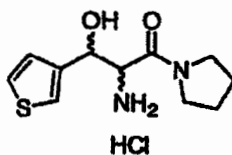
Composto 205

PM: 276,78; 83 mg obtido; Produção: 34%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): bastante higroscópico.

5 Excesso enantiomérico = 99,5%

$\alpha^{25}_D = + 20,4$ (MeOH, c = 0,5).

Cloridrato de (-)-treo-2-Amino-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)-3-(tiofen-3-il) propan-1-ona Composto 206.



10

(-)-treo

Composto 206

PM: 276,78; 77 mg obtido; Produção: 32%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): bastante higroscópico.

Excesso enantiomérico = 99,0%

15 $\alpha^{25}_D = - 20,0$ (MeOH, c = 0,52).

Preparação de diidrocloridrato de (-)-treo-2-amino-3-hidróxi-3-(piridina-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 207 e diidrocloridrato de (+)-treo-2-amino-3- hidróxi-3-(piridina-3 -il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 208.

20 Separação semipreparativa foi realizada em Chiralpak AD (250x10 mm):

A separação quiral semipreparativa necessitou de três etapas:

Primeira etapa A: Uma solução de 80 mg/mL de ($\pm$)-treo-2-amino-3-hidróxi-3- (piridina-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 20, racemato de base livre (220 mg), foi preparada e 200 μ L desta solução foram injetados a cada 8

25 minutos em Chiralpak AD, taxa de fluxo = 4 mL/minuto, fase móvel: etanol, detecção por UV a 290 nm. Duas frações principais foram coletadas após 13 injeções sucessivas:

• 1A contendo cerca de 61 mg de (-) enantiômero Composto 207, base livre
30 com ee > 97%.

• 2 A contendo cerca de 135 mg de mistura +/- enantiômeros em uma relação de 74/26.

Segunda etapa B: Uma solução de 30 mg/mL de fração 2A foi preparada e 100 µL desta solução foram injetados a cada 6 minutos em Chiralpak AD, taxa de fluxo = 4 mL/minuto, fase móvel: etanol, detecção por UV a 290 nm. Duas frações principais foram coletadas após 45 injeções sucessivas:

• 1B contendo cerca de 27 mg de (-) enantiômero Composto 207 base livre com ee > 97%.

• 2B contendo cerca de 105 mg de mistura (+)/(-) em uma relação de 93/7.

10 Terceira etapa C: Uma solução de 15 mg/mL de fração 2B foi preparada e 250 µL desta solução foram injetados a cada 6 minutos em Chiralpak AD, taxa de fluxo = 4 mL/minuto, fase móvel: etanol, detecção por UV a 254 nm. Duas frações principais foram coletadas após 28 injeções sucessivas:

15 • 1C contendo cerca de 7 mg de (-) enantiômero Composto 207 base livre com ee > 97%.

• 2C contendo cerca de 89 mg de (+) enantiômero com ee > 97%.

As frações 1A, 1B e 1C de (-) enantiômero Composto 207 base livre foram misturadas entre si. A fração 2C de (+) enantiômero Composto 208 base livre foi tomada sozinha. Par ambos os enantiômeros, o solvente foi removido em vácuo a 30°C. O sólido resultante foi dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂ e em seguida filtrado em uma membrana de millipore de 0,45 µm. Após evaporação de CH₂Cl₂, o sólido foi dissolvido em 50 mL de metanol e em seguida filtrado. O sal foi regenerado

25 de acordo com o procedimento reportado abaixo. A fração intermediária coletada contém 25 mg de uma mistura de ambos os enantiômeros em relação de 50/50 (+)/(-) e algumas impurezas.

Regeneração do sal (diidrocloridrato):

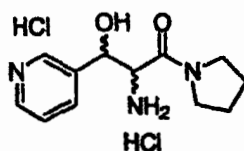
Após a separação quiral, cerca de 90-95 mg de cada enantiômero da base livre foram dissolvidos em 100 mL de etanol e 10 mL de HCl (0,2 N, 5 eq) foram adicionados. O solvente foi evaporado e 50 mL de etanol foram adicionados e em seguida removidos em vácuo. O produto foi dissolvido em 1 mL de metanol e 5 mL de acetato de etila foram adicionados para

precipitar o sal. Os solventes foram removidos para fornecer um sólido branco e em seguida, os sólidos foram secs sobre P_2O_5 sob vácuo durante a noite.

A pureza enantiomérica dos produtos foi checada por injeção de

5 HPLC analítica dos sais de diidrocloridrato regenerados:

Diidrocloridrato de (-)-*treo*-2-Amino-3-hidróxi-3-(piridina-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 207.



(-)-*treo*

Composto 207

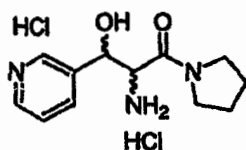
- 10 PM: 308,20; 124 mg obtido; Produção: 43%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 120,4.

Excesso enantiomérico = 97,8% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD)

TR = 6,24 minutos, eluente etanol, fluxo 1 mL/min.

$\alpha^{25}_D = -15,9$ (MeOH, $c = 1$).

- 15 Diidrocloridrato de (+)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridina-3-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 208.



(±)-*treo*

Composto 208

PM: 308,20; 117 mg obtido; Produção: 40,5%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 120,1.

- 20 Excesso enantiomérico = 98,0% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD)

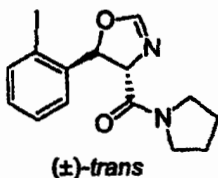
TR = 7,39 minutos, eluente etanol, fluxo 1 mL/min.

$\alpha^{25}_D = +15,8$ (MeOH, $c = 1$).

Preparação de cloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(2-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 209.

trans-(4,5-diidro-5-(2-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB
01090A.

VIB 01090A foi preparado de acordo com o método D empregando 2- isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona SLA 09100 (327,9 mg, 2,155 mmols), hidróxido de potássio (121 mg, 2,155 mmols) em metanol (2,2 mL) e 2-iodo-benzaldeído (500 mg, 2,155 mmols). A solução foi agitada durante 3 horas a 0°C. Após preparação o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (florisil, EtOAc:MeOH = 9:1) para obter, após evaporação, trans-(4, 5-diidro-5-(2-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090A como um óleo amarelo (364 mg, 44% de produção).



VIB 01090A

PM: 384,22; Produção: 44%; Óleo amarelo.

R_f: 0,51 (EtOAc: MeOH = 9:1).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,85 - 2,07 (m, 4H, 2xCH₂), 3,50 - 3,62 (m, 3H, CH₂), 3,78 -

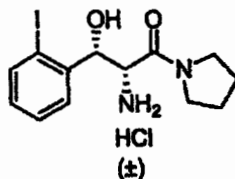
3,90 (m, 1H, CH₂), 4,57 (dd, 1H, J = 5,6 Hz, J = 1,9 Hz, CH-N), 6,19 (d, 1H, J = 5,6 Hz, CH-O), 7,05 (dt, 1H, J = 7,7 Hz, J = 1,6 Hz, ArH), 7,15 (d, 1H, J = 1,9 Hz, HC=N), 7,27 (dd, 1H, J = 7,9 Hz, J = 1,6 Hz, ArH), 7,39 (t, 1H, J = 7,3 Hz, ArH), 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,3, 26,0, 46,3, 46,6, 74,8, 84,4, 95,0, 126,5, 128,4, 129,9, 139,8, 142,2, 155,7, 167,1.

Cloridrato de (±)-treo-2-amino-3-hidróxi-3-(2-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 209.

O Composto 209 foi preparado seguindo o método E com trans-(4,5- diidro-5-(2-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090A (0,345 g, 0,89 mmol), HCl 37% (0,22 mL) e metanol (4 mL). Após aquecer a 50°C durante 3 horas e preparação, a trituração com EtOAc seguida por filtração e secagem forneceu cloridrato de (±)-treo-2-amino-3-hidróxi-3-(2-

iodofenil)-1- (pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 209 como um sólido branco (287 mg, 74% de produção).



Composto 209

PM: 396,65; Produção: 74%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 164,0.

5 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,47 - 1,90 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,95 - 2,10 (m, 1H, CH_2), 3,25 - 3,55 (m, 3H, CH_2), 4,23 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, $\text{CH}''\text{N}$), 5,20 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, CH-O), 7,11 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, ArH), 7,50 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, ArH), 7,78 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, ArH), 7,88 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, ArH).

10 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,8, 26,8, 47,8, 48,1, 58,6, 75,8, 98,3, 130,1, 130,8, 131,8, 141,1, 143,8, 165,6.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360,9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 342,9 (40).

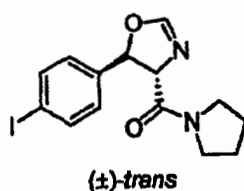
HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 209 TR = 3,88 minutos, área de pico de 97,8%.

15 Preparação de diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(4-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 210.

trans-(4,5-diidro-5-(4-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona **VIB 01090B.**

VIB 01090B foi preparado de acordo com o método D empregando 2- isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona SLA 09100 (327,9 mg, 2,155 mmols), hidróxido de potássio (121 mg, 2,155 mmols) em metanol (2,2 mL) e 4-iodobenzaldeído (500 mg, 2,155 mmols). A solução foi agitada durante 3 horas a 0°C. Após preparação, o produto bruto foi lavado em uma quantidade mínima de MeOH e filtrado para obter após secagem, *trans*-(4,5-diidro-5-(4-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090B como um sólido

25 (0,377 g, 52% de produção).



VIB 01090B

PM: 384,22; Produção: 52%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 115,1.

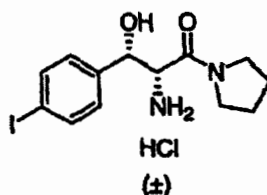
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75 - 2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,35 - 3,60 (m, 3H, CH₂), 3,88 -

4,02 (m, 1H, CH₂), 4,53 (dd, 1H, J = 1,1 Hz, J = 1,9 Hz, CH-N), 6,09 (d, 1H, J = 1,1 Hz, CH-O), 6,92 - 7,11 (m, 3H, 2xArH & CH=N), 7,69 - 7,70 (dd, 2H, J = 8,4 Hz, J = U Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,1, 26,0, 46,2, 46,4, 75,7, 80,8, 94,0, 127,6 (2xC), 137,9 (2xC), 139,4, 155,2, 166,4.

Diidrocloridrato (±)-*trans*-2-amino-3-hidróxi-3-hidróxi-3-(4-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 210,

Composto 210 foi preparado seguindo o método E com *trans*-(4,5- diidro-5-(4-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona VIB 01090B (0,345 g, 0,89 mmol), ácido clorídrico 37% (0,24 mL) e metanol (4,4 mL). Após aquecer a 50°C durante 3 horas e preparação, a trituração com EtOAc seguida por filtragem e secagem forneceu cloridrato de (±)-*trans*-2-amino-3-hidróxi-3-(4-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 210 como um sólido (247,5 mg, 64% de produção).



Composto 210

PM: 396,65; Produção: 64%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 184,4.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,35 - 1,9 (m, 4H, 2xCH₂), 2,20 - 2,33 (m, 1H, CH₂), 3,18 - 3,40 (m, 3H, CH₂), 4,11 (d, 1H, J = 8,9 Hz, CH-N), 4,82 (d, 1H, J = 8,9 Hz, CH-O), 7,22 (d, 2H, J = 8,2 Hz, ArH), 7,76 (d, 2H, J = 8,2 Hz, ArH).

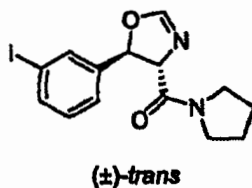
¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,6, 47,3, 47,7, 59,2, 73,6, 95,1, 129,8 (2xC), 138,9 (2xC), 140,6, 166,1.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360,9 ([MH]⁺, 100), 342,9 (85).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 210 TR = 4,08 minutos, área de pico de 96,8%.

5 Preparação de cloridrato de (±)-*trans*-2-amino-3-hidróxi-3-(3-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 211.
trans-(4,5-diidro-5-(3-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona SLA
 09104.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,144 g, 2,57 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado 3-iodobenzaldeído (0,500 mg, 2,15 mmols) e 1-isociano-3 -(pirrolidin-1-il)propan-2-ona (0,295 g, 2,13 mmols). A
 10 solução foi agitada 24 horas com resfriamento continuado e em seguida concentrada. Água (50 mL) foi adicionada e a solução foi extraída com EtO-Ac (3 x 50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca-da sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. *trans*-(4,5-diidro-5-(3-iodofenil)oxazol-
 15 4-il)(pirrolidin-1- il)metanona SLA 09104 foi obtido (0,63 g, 80% de produção) como um sólido amarelo pálido.



SLA 09104

PM: 370,19; Produção: 80%; Sólido amarelo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,80 - 2,08 (m, 4H, 2xCH₂), 3,42 - 3,58 (m, 3H, 1,5xCH₂), 3,90 - 3,96 (m, 1H, 0,5xCH₂), 4,56 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,10

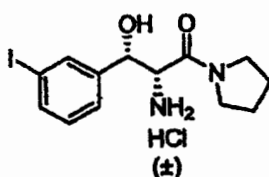
(d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 7,01 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH=N), 7,11 (t, 1H, J = 6,8 Hz, ArH), 7,29 (m, 1H, ArH), 7,66 (m, 2H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 46,5, 46,6, 75,8, 80,4, 94,7, 125,0, 130,6, 134,6, 137,5, 142,0, 155,2, 166,3.

25 Cloridrato de (±)-*trans*-2-amino-3-hidróxi-3-(3-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 211.

trans-(4,5-diidro-5-(3-iodofenil)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-

- il)metanona SLA 09104 (0,620 g, 1,67 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente e uma solução de HCl (37%, 1 mL) foi adicionada por meio de seringa e a mistura foi agitada a 50°C durante 6 horas. A mistura foi concentrada e triturada com EtOAc. Após filtragem e secagem cloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(3-iodofenil)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 211 foi obtido (586 mg, 88% de produção) como um sólido branco.



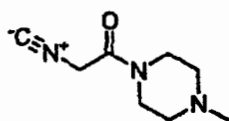
Composto 211

- PM: 396,65; Produção: 88%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 183,7.
- ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,35 - 1,50 (m, 1H, 0,5xCH₂), 1,58 - 1,82 (m, 3H, 1,5xCH₂), 2,08 - 2,18 (m, 1H, 0,5xCH₂), 3,21 - 3,45 (m, 4H, 2xCH₂), 4,09 (d, 1H, J= 9,1 Hz, CH-N), 4,80 (d, 1H, J= 9,2 Hz, CH-O), 7,19 (t, 1H, J= 7,1 Hz, ArH), 7,49 (d, 1H, J= 7,6 Hz, ArH), 7,74 (m, 2H, ArH).
- MS-ESI m/z (% rel. Int.): 360,9 ([MH]⁺, 100), 342,9 (40).
- HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 211 TR = 4,07 minutos, área de pico de 93,4%.

- Preparação de triidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 212.
- 2-isociano-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona VIB 01128.

- Preparado de acordo com o método B com isocianoacetato de metila (1,0 g, 10,09 mmols) e N-metilpiperazina (1,37 mL, 15,14 mmols). A mistura de reação foi agitada durante a noite em TR e em seguida concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e evaporado. O resíduo foi coevaporado três vezes com uma mistura de CH₂Cl₂: ciclohexano = 50:50 (3x10 mL). Após secagem 2-isociano-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona VIB 01128 foi obtido como sólido amarelo (1,67 g, 99% de produ-

ção).



VIB 01128

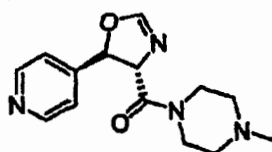
PM: 167,21; Produção: 99%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C) = 106,0.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,32 (m, 3H, Me) 2,38 - 2,50 (m, 4H, 2xCH₂), 3,42 (t, 2H, J = 4,7 Hz, CH₂), 3,66 (t, 2H, J = 4,7 Hz, CH₂), 4,30 (s, 2H, CH₂). ¹³C-RMN

(CDCl₃, δ): 42,4, 44,4, 45,5, 46,0, 54,3, 54,5, 160,8, 161,2.

trans-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona VIB 01130.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,335 g, 5,98 mmols) em 7 mL MeOH foram adicionados sucessivamente piridin-4-carbaldeído (0,705 g, 6,58 mmols) e 2-isociano-1-(4-metil-piperazin-1-il)-etanona VIB 01128 (1,00 g, 6,58 mmols). A mistura foi agitada a 0°C até precipitação e concentrada. A mistura foi dividida entre EtOAc (20 mL) e H₂O (10 mL). A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc (60 mL). As frações de EtOAc foram combinadas, lavadas duas vezes com salmoura (2x10 mL), secadas sobre MgSO₄ e filtradas. Após evaporação e secagem *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona VIB 01130 foi obtido (1,282 g, 78% de produção) como um óleo amarelo.



(±)-*trans*

VIB 01130

PM: 274,32; Produção: 78%; Óleo amarelo.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,32 (m, 3H, Me) 2,35 - 2,58 (m, 4H, 2xCH₂), 3,50 - 3,70 (m, 2H, CH₂-N), 3,80 - 4,00 (m, 2H, CH₂-N), 4,59 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, J = 2,2 Hz, CH-N), 6,27 (d, 1H, J = 7,8 Hz, O-CH), 7,02 (d, 1H, J = 2,2 Hz, OCH=N), 7,23 (d, 2H, J = 4,7 Hz, ArH), 8,62 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,6 Hz, ArH). ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 42,6, 45,7, 46,0, 54,6, 55,1, 74,7, 79,6, 120,0 (2xC), 148,6,

150,3 (2xC), 154,8, 166,0.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 275,2 ([MH]⁺, 40), 190,1 (35), 147,0 (40), 127,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, VIB 01130 TR = 0,70 minutos, área de pico de 99,9%.

Triidrocloridrato de (±)-*treo*-2-Amino-3-hidróxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 212.

A uma solução de trans-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona VIB 01130 (1,235 g, 4,50 mmols) em MeOH (15 mL) foi adicionado HCl 37% (1,6 mL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 3,5 horas, um sólido branco precipitou-se e a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com acetato de etila. Após trituração com acetato de etila, filtragem e secagem, cloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 212 (1,62 g, 96% de produção) foi obtido como um sólido branco.



Composto 212

PM: 373,71; Produção: 96%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 203,1.

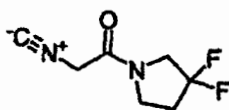
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 2,95 (s, 3H, Me), 3,10 - 3,40 (m, 4H, 2xCH₂), 3,48 - 3,80 (m, 2H, CH₂), 4,19 - 4,49 (m, 1H, 0,5xCH₂), 4,51- 4,79 (m, 1H, 0,5xCH₂), 5,06 (d, 1H, J= 4,3 Hz, CH-NH₂), 5,35 - 5,63 (m, 1H, CH-O), 8,30 (s amplo, 2H, ArH), 8,95 (d, 2H, J= 6,7 Hz, ArH).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 265,1 ([MH]⁺, 5), 248,1 (20), 156,1 (20), 148,0 (100). HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 212 TR = 0,68 minutos, área de pico de 99,9%.

Preparação de diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 213.

1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01158.

O isocianoacetato de metila agitado e resfriado (0°C) (96% grau técnico, 345 mg, 3,48 mmols) foi lentamente adicionado cloridrato de 3,3-difluoropirrolidina (500 mg, 3,48 mmols), trietilamina (487 µL, 3,48 mmols) e MeOH (1 mL). A mistura foi agitada durante 15 horas em TR e em seguida concentrada. O óleo resultante foi coevaporado duas vezes de EtOAc. 1-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01158 foi obtido como um óleo amarelo (305 mg, 60% de produção) e usado na etapa seguinte sem purificação.



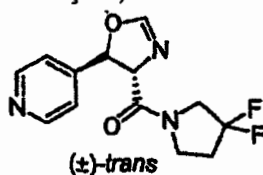
VIB 01158

PM: 174,17; Produção: 60%; óleo amarelo.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,30-2,62 (m, 2H, CH₂) 3,65-3,90 (m, 4H, CH₂), 4,25 (d, 2H, J= 17,5 Hz, CH₂).

trans-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanona VIB 01160.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,098 g, 1,75 mmol) em MeOH (2 mL) foram adicionados sucessivamente piridin-4-carbaldeído (0,206 g 1,92 mmol) e 1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01158 (0,305 g, 1,75 mmol). A mistura foi agitada a 0°C durante 3 horas. Após evaporação de MeOH, a mistura foi dividida entre EtOAc (50 mL) e H₂O (40 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (4x50 mL). As frações foram combinadas, lavadas duas vezes com salmoura (2x20 mL), secadas sobre MgSO₄ e filtradas. Após evaporação e secagem *trans*-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanona VIB 01160 (0,33 g, 67% de produção) foi obtido como um óleo amarelo.



VIB 01160

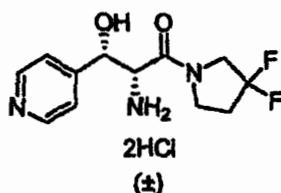
PM: 281,26; Produção: 67%; óleo amarelo.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 2,30-2,60 (m, 2H, CH_2) 3,67- 3,99 (m, 3H, 1,5x CH_2), 4,22-4,59 (m, 2H, CH-N & 0,5x CH_2), 6,17 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, CH-O), 7,04 (dd, 1H,

$J = 3,2$ Hz, $J = 2,5$ Hz, HC=N), 7,20 - 7,38 (m, 2H, ArH), 8,55 - 8,70 (m, 2H, ArH).

Diidrocloridrato ($\pm$)-*treo*-2-Amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 213.

A uma solução de *trans*-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanona VIB 01160 (0,305 g, 1,08 mmol) em metanol (4 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (395 μL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 3,5 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem, diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- 3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 213 (269 mg, 44% de produção) foi obtido como um sólido bege.



Composto 213

PM: 344,19; Produção: 44%; Sólido bege; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 182,2.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 2,25 - 2,62 (m, 2H, CH_2), 3,30 - 4,20 (m, 4H, CH_2), 4,55 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, 0,35x CH-N), 4,66 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, 0,65x CH-N), 5,42 (m, 1H, CH-O), 8,23 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz, ArH), 8,94 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz, ArH).

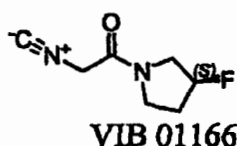
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 272,2 ($[\text{MH}]^+$, 15), 254,1 (15), 178,1 (20), 148,1 (100), 137,1 (95).

HPLC: gradiente de solvente B: solvente A = 5:95 a 100% solvente B em 7 minutos. O solvente A foi H_2O com 0,1% de Et_3N e o solvente B foi CH_3CN com 0,1% de Et_3N ; detecção UV 254 nm, Composto 213 TR = 4,70 minutos, área de pico de 98,1%.

Preparação de diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3- hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compostos 214.

1-((S)-3-Fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01166.

A isocianoacetato de metila agitado e resfriado (0°C) (96% de grau técnico, 1,18 g, 11,9 mmols) foi lentamente adicionado cloridrato de (S)-(+)-3-fluoropirrolidina (97%, 1,5 g, 11,9 mmols), trietilamina (1,67 mL, 11,9 mmols) e MeOH (3 mL). A mistura foi agitada durante 15 horas em TR e concentrada. Água foi adicionada (50 mL) e a mistura foi extraída com EtO-Ac (3x50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para obter a 1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2- isocianoetanona bruta VIB 01166 (1,47 g, 79% de produção) como um óleo marrom que foi usado na etapa seguinte sem purificação.



PM: 156,152; Produção: 79%; Óleo marrom.

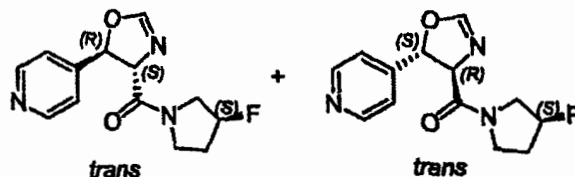
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,85 - 2,50 (m, 2H, CH₂), 3,40 - 4,35 (m, 6H, 3xCH₂), 5,17 - 5,47 (m, 1H, CHF).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 171,1 ([MH⁺+Na], 100), 157,1 ([MH]⁺, 82), 130,1 (95).

trans-((S)-3-Fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01168.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,526 g, 9,39 mmols) em MeOH (10 mL) foram adicionados sucessivamente piridin-4-carbaldeído (1,10 g, 10,33 mmols) e 1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01166 (1,47 g, 9,39 mmols). A mistura foi agitada a 0°C até a TA durante 24 horas. Após evaporação de MeOH, a mistura foi dividida entre EtOAc (40 mL) e H₂O (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (6x40 mL). As frações de EtOAc foram combinadas, lavadas duas vezes com salmoura (2x10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (florisil, EtO-Ac:MeOH = 9:1). Após evaporação e secagem *trans*-((S)-3-fluoropirrolidin-1-

il)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01168 (590 mg, mistura diastereoisomérica em relação de 1: 1, 24% de produção) foram obtidos como um óleo amarelo.



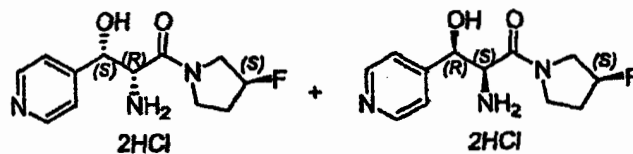
VIB 01168

PM: 263,27; Produção: 24%; Óleo amarelo.

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,89 - 2,46 (m, 2H, CH_2), 3,5 - 4,45 (m, 4H, CH_2), 4,46 - 4,60 (m, 1H, CH-N), 5,16 - 5,45 (m, 1H, CH-F), 6,12 - 6,25 (m, 1H, CH-O), 6,95 - 7,18 (m, 1H, CH=N), 7,20 - 7,40 (m, 2H, ArH), 8,50 - 8,70 (m, 2H, ArH).

- 10 Diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compostos 214.

- A uma solução de ((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01168 (0,590 g, 2,24 mmols) em metanol (8 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (686 μL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 3,5 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compostos 214 (474 mg, mistura diastereoisomérica em relação de 1:1, 68% de produção) foram obtidos como um sólido amarelo pálido.
- 20 do.



treo

treo

Compostos 214

PM: 326,2; Produção: 68%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 173,1.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,82 - 2,38 (m, 2H, CH_2), 2,80 - 4,15 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,35 - 4,68 (m, 1H, CH N), 5,00 - 5,50 (m, 2H, CH-O & CH-F), 8,11- 8,32 (m, 2H, ArH), 8,82 - 9,00 (m, 2H, ArH).

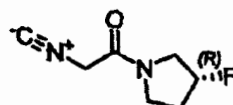
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 254,2 ($[\text{MH}]^+$, 15), 237,1 (20), 148,1(100), 137,1 (70).

HPLC: gradiente de solvente B: solvente A = 5:95 a 100% solvente B em 7 minutos. O solvente A foi H_2O com 0,1% de Et_3N e o solvente B foi CH_3CN com 0,1% de Et_3N ; detecção UV 254 nm, Compostos 214 TR = 4,35 minutos, área de pico de 99,0%.

10 Preparação de diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compostos 215.

1-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona BLE 04170.

A isocianoacetato de metila agitado e resfriado (0°C) (96% de grau técnico, 0,79 g, 7,96 mmols) foi lentamente adicionado cloridrato de (R)-(-)-3-fluoropirrolidina (1,0 g, 7,96 mmols), trietilamina (1,11 mL, 7,96 mmols) e MeOH (2,5 mL). A mistura foi agitada durante 15 horas em TR e concentrada. Água foi adicionada (50 mL) e a mistura foi extraída com EtO-Ac (3x50 mL), secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para obter o 1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona bruto BLE 04170 como um óleo marrom (0,96 g, 77% de produção) que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação.



BLE 04170

PM: 156,152; Produção: 77%; Óleo marrom.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,85 - 2,50 (m, 2H, CH_2), 3,40 - 4,35 (m, 6H, $3\times\text{CH}_2$), 5,17 -

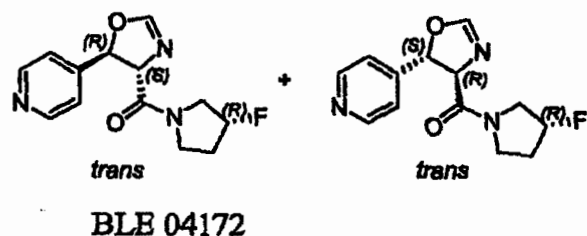
25 5,47 (m, 1H, CHF).

trans-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas BLE 04172.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,34 g, 6,06 mmols) em MeOH (4,5 mL) foram adicionados sucessivamente piridin-4-

carbaldeído (0,71 g, 6,66 mmols) e uma solução de BLE 04170 (0,95 g, 6,06 mmols) em MeOH (2,5 mL). A mistura foi agitada a 0°C até a TA durante 15 horas. Após evaporação de MeOH, a mistura foi dividida entre EtOAc (40 mL) e H₂O (20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x40 mL). As

5 frações de EtOAc foram combinadas, lavadas com salmoura (50 mL), secadas sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (florisil, EtOAc:MeOH = 9:1). Após evaporação e secagem *trans*-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & 4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas BLE 04172 (653 mg, mistura diastereoisomérica em relação de 1:1, 41% de produção) foram obtidos como um óleo incolor.



PM: 263,27; Produção: 41%; Óleo incolor.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,89 - 2,46 (m, 2H, CH₂) 3,5 - 4,45 (m, 4H, 2xCH₂), 4,46 - 4,60 (m, 1H, CH-N), 5,16 - 5,45 (m, 1H, CH-F), 6,12 - 6,25 (m, 1H, CH-O),

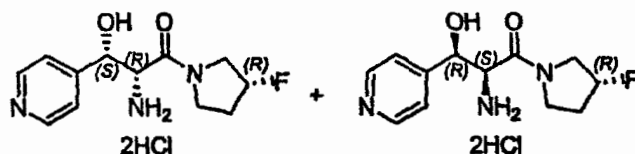
15 6,95 - 7,18 (m, 1H, CH=N), 7,20 - 7,40 (m, 2H, ArH), 8,50 - 8,70 (m, 2H, ArH).

Diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-Amino-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Compostos 215.

A uma solução de *trans*-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & 4R,5S)- 4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas BLE 04172 (0,65 g, 2,47 mmols) em metanol (8 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (757 µL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 3,5 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem diidrocloridratos de (2S,3R)-

20 4R,5S)- 4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas BLE 04172 (0,65 g, 2,47 mmols) em metanol (8 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (757 µL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 3,5 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem diidrocloridratos de (2S,3R)-

25 Sc (2R,3S)-2-amino-1-((R)-3- fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan- 1-ona Compostos 215 (544 mg, mistura diastereoisomérica em relação de 1:1, 68% de produção) foram obtidos como um sólido amarelo pálido.



treo

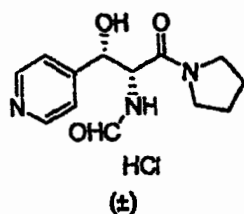
Compostos 215

PM: 326,2; Produção: 68%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 134,5.

- 5 ^1H -RMN (CD_3OD_3 δ): 1,82 - 2,38 (m, 2H, CH_2), 2,80 - 4,15 (m, 4H, CH_2), 4,35 - 4,68 (m, 1H, CH^{N}), 5,00 - 5,50 (m, 2H, CH-O & CHF), 8,11- 8,32 (m, 2H, ArH), 8,82 - 9,00 (m, 2H, ArH).

Preparação de cloridrato de N-(($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)formamida Composto 216.

- 10 *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona Composto 19 (0,200 g, 0,81 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL). Dowex 50WX8-200 (0,5 mL, lavado antecipadamente por uma solução de 0,5 M de HCl em seguida água) foi adicionado em TR. A mistura foi agitada durante 1 hora a 50°C e após resfriamento foi filtrada. MeOH foi evaporado e o resíduo foi sec para fornecer 150 mg de um produto pastoso (150
- 15 mg, 61,0% de produção). A forma livre de base foi dissolvida em um mínimo de uma mistura de EtOAc:MeOH = 95:5 e uma solução de 0,4 M de HCl em éter (1,3 mL, 0,52 mmol) foi adicionado a + 4°C. Após evaporação de solventes, o produto foi precipitado com éter de dietila, filtrado e sec para obter
- 20 cloridrato de N-(($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)formamida Composto 216 como um sólido bege (100 mg, 41,0% de produção).



Composto 216

PM: 299,75; Produção: 41,0%; Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 203,1.

- 25 R_f : 0,35 (CH_2Cl_2 : MeOH = 90:10) base livre.

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,87-2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,41-3,46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3,62-3,66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5,18 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, CH-N), 5,40 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, CH-O), 7,99 (s, 1H, CH=O), 8,16 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, ArH), 8,81 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz, ArH).

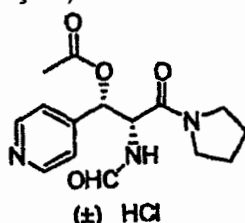
5 ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 25,0, 27,0, 47,5, 48,3, 55,6, 72,4, 126,6 ($2\times\text{C}$), 142,1 ($2\times\text{C}$), 163,4, 164,1, 168,5.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 264,1 ($[\text{MH}]^+$, 10), 148,0 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 216 TR = 1,30 minutos, área de pico de 98,0%.

10 Preparação de cloridrato de N-(($\pm$)-*treo*-2-acetóxi-2-piridin-4-il-1-(pirrolidina-1-carbonil)-etil)-formamida Composto 217.

Cloridrato de N-(($\pm$)-*trieo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)formamida Composto 216 (0,220 g, 0,80 mmol) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (10 mL) com trietilamina (280 μL , 2 mmols) a 0°C . Em
15 seguida anidrido acético (160 μL , 1,6 mmol) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada durante 72 horas a TR. O solvente foi evaporado e o resíduo foi sec sob vácuo. Em seguida cromatografia de coluna (SiO_2 , EtO-Ac:MeOH = 90: 10) para fornecer um produto pastoso (100 mg, 41% de produção). O produto obtido foi dissolvido em MeOH (10 mL) e uma solução de
20 HCl (0,4 M, 1 mL) em Et_2O foi adicionado a 0°C . Evaporação dos voláteis induziu a cloridrato de N-(($\pm$)-*treo*-2-acetóxi-2- piridin-4-il-1-(pirrolidina-1-carbonil)-etil)-formamida de ácido acético Composto 217 foi obtido como um sólido (110 mg, 40% de produção).



Composto 217

25 PM: 341,79; Produção: 40,0%; Sólido branco; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 173,9.

R_f: 0,25 (EtOAc: MeOH = 90:10, base livre).

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,80 - 2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,19 (s, 3H, CH_3) 3,29 - 3,64 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 5,34 (s, 1H, N-CH), 6,44 (s, 1H, O-CH), 8,01 (s, 1H,

CHO), 8,16 (s, 2H, ArH), 8,85 (s, 2H, ArH).

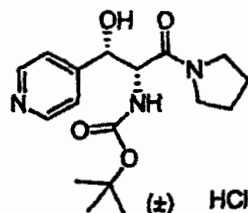
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 20,5, 25,0, 27,0, 47,6, 47,7, 53,9, 73,4, 126,7 (2xC), 142,8 (2xC), 144,3, 163,3, 166,9, 170,9.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 306,1 ($[\text{MH}]^+$, 10), 261,1 (100).

- 5 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 217 TR = 0,90 minutos, área de pico de 97,0%.

Preparação de cloridrato de ($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila Composto 218.

- Diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (2,90 g, 9,3 mmols) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (250 mL) com Et_3N (4,3 mL, 30,7 mmols) a 0°C . Dicarbonato de Di-*terc*-butila (2,45 g, 11,2 mmols) em CH_2Cl_2 (50 mL) foi adicionado lentamente e a mistura foi agitada durante 15 horas a TR. Salmoura (50 mL) foi adicionada e o produto foi extraído com CH_2Cl_2 . Após secagem sobre MgSO_4 e filtragem, CH_2Cl_2 foi evaporado e o resíduo foi sec em vácuo. Após cromatografia de coluna (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 90:10$), ($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila TTA 08100 foi obtido como um sólido bege (2,00 g, 64% de produção). Uma amostra de TTA 08100 (55 mg) foi dissolvida em CH_2Cl_2 (1 mL) e Et_2O (30 mL) e uma solução de HCl (0,1 M, 2 mL) em Et_2O foi adicionada a 0°C . Evaporação dos voláteis induziu a cloridrato de ($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila Composto 218 (50 mg, 52% de produção) como um sólido branco.



Composto 218

- 25 PM: 371,86; Produção: 52,0%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 141,2.
 R_f : 0,30 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 90:10$, base livre).
 ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,33 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$) 1,91-2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,44 - 3,49 (m, 2H, CH_2), 3,60 - 3,64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4,78 (s, 1H, N-CH), 5,38 (s,

1H, O-CH), 8,16 (s, 2H, ArH), 8,83 (s, 2H, ArH). ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 25,0, 27,1, 28,5 (3xC), 47,5, 48,0, 58,3, 72,8, 81,0, 126,7 (2xC), 142,0 (2xC), 157,3, 164,6, 169,5.

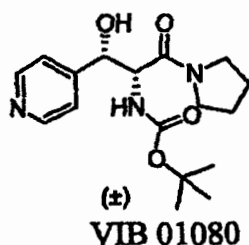
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 336,1 ($[\text{MH}]^+$, 20), 219,1 (100).

- 5 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 218 TR = 3,8 minutos, área de pico de 98,0%.

Preparação de diidrocloridrato de ($\pm$)-eritro-2-amino-3 -hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1- il)propan-1-ona Composto 219.

- 10 ($\pm$)-treo-1-hidróxi-3 -oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1- il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila VIB 01080.

- A uma solução de diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (3,25 g, 10,54 mmols) em CH_2Cl_2 (250 mL) em um frasco de base redonda de 500 mL e-
 15 quipado com um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado por meio de seringa a 0°C trietilamina (4,69 mL, 33,73 mmols). Uma solução de di-*terc*-butildicarbonato (2,76 g, 12,65 mmols) em CH_2Cl_2 (75 mL) foi adicionada a 0°C em gotas por meio de um funil de gotejamento. A mistura de reação foi abandonada a 0°C durante 2 horas em seguida em TA durante a noite. Uma solução de salmoura (130 mL) foi adicionada e a solução
 20 foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 75 mL), secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , EtOAc: MeOH = 90:10). Após evaporação até a secura das frações combinadas, ($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1- il)propan-2-ilcarbamato *terc*-butila VIB 01080 (2,79 g, 79% de produção) foi obtido como a sólido
 25 amarelo.



PM: 335,4; Produção: 79%; Sólido amarelo; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 160,5.

R_f : 0,31 (EtOAc:MeOH = 90:10).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ : 1,26 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1,71 - 2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,25-3,60

(m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{N}$), 4,61 (dd, 1H, $J = 9,8 \text{ Hz}$, $J = 2,6 \text{ Hz}$, N-CH), 4,96 (s, 1H, OH), 5,08 (d, 1H, $J = 2,6 \text{ Hz}$, NH), 5,47 (d, 1H, $J = 9,8 \text{ Hz}$, O-CH), 7,35 (d, 2H, $J = 5,7 \text{ Hz}$, ArH), 8,58 (d, 2H, $J = 5,4 \text{ Hz}$, ArH).

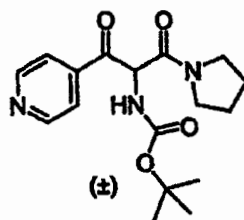
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,0 ($2\times\text{C}$), 25,9 ($2\times\text{C}$), 28,1 ($3\times\text{C}$), 46,1, 46,7, 56,1, 60,4, 72,8, 80,2, 121,4 ($2\times\text{C}$), 148,7, 149,5 ($2\times\text{C}$), 155,6, 169,4.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 336,1 ($[\text{MH}]^+$, 45), 280 (18), 219 (100); 148 (38).

($\pm$)-1,3-dioxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2- ilcarbamato *terc-butila*

10 TTA 08120.

A uma solução de ($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3- (pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato *terc-butila* VIB 01080 (3,92 g, 11,70 mmols) em CH_2Cl_2 (320 mL) em um frasco de base redonda de 500 mL equipado com um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado lentamente Dess-Martin periodinano (4,96 g, 11,70 mmols) a TA. A mistura de reação foi agitada em TA durante 0,5 h e CH_2Cl_2 , lavada com uma mistura de bicarbonato de sódio saturada (100 mL), 1 M de tiosulfato de sódio (50 mL), salmoura (50 mL) e secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. Éter de dietila (250 mL) foi adicionado e o precipitado foi filtrado. Após evaporação do filtrado, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , CH_2Cl_2 :EtOAc = 4:6). Após evaporação até a secura das frações combinadas ($\pm$)-1,3-dioxo-3- (piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)Propan-2-ilcarbamato de *terc-butila* TTA 08120 (3,0 g, 77% de produção) foi obtido como um sólido branco.



25

TTA 08120

PM: 333,38; Produção: 77%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 125,4

R_f : 0,25 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 4:6).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,36 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1,86-2,00 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,47-

3,71

(m, 4H, 2xCH₂N), 5,62 (d, 1H, J = 7,4 Hz, N-CH), 6,07 (d, 1H, J = 7,4 Hz, NH), 7,80 (dd, 2H, J = 4,6 Hz, J = 1,3 Hz, ArH), 8,80 (dd, 2H, J = 4,5 Hz, J = 1,5 Hz, ArH).

5 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,0, 26,0, 28,1 (3xC), 46,8, 47,0, 61,0, 80,9, 121,5 (2xC), 141,4, 150,8 (2xC), 155,1, 163,8, 194,3.

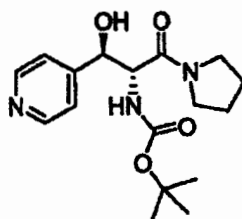
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 334,1 ([MH]⁺, 10), 173,1 (30), 129,1 (100).

(±)-eritro-3-hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila TTA 08124P.

10 A uma solução de (±)-1,3-dioxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila TTA 08120 (2,28 g, 6,80 mmols) em MeOH (50 mL) em um frasco de base redonda de 250 mL equipado com um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado lentamente boroidreto de sódio (285 mg, 7,50 mmols) em TA. A mistura de reação foi

15 agitada em TA durante 0,5 h e foi resfriada a 4°C. Uma solução de 2 M de NaOH (10 mL) foi adicionado e MeOH foi evaporado a 30°C. EtOAc (300 mL) foi adicionado e a fase orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), seca-da sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para fornecer um composto bruto (re-lação de *eritro*:*treo* = 80:20 estimada por ¹H-RMN 300 MHz) TTA 08124 (2,1

20 g, 92% de produção). O produto bruto foi recristalizado em EtOAc e após filtragem e secagem (±)-*eritro*-3-hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila TTA 08124P (1,30 g, relação de *eritro*:*treo* = 96:4 estimada por análise de ¹H-RMN 300 MHz, 57% de produção) foi obtido como um sólido branco .



25

(±)-*eritro*

TTA 08124P

PM: 335,40; Produção: 57%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 170,3.

R_f: 0,45 (EtOAc: MeOH = 85:15).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,43 (s, 9H, 3xCH₃), 1,64-1,83 (m, 4H, 2xCH₂), 2,88-2,96

(m, 1H, CH₂N), 3,23-3,29 (m, 1H, CH₂N), 3,34-3,43 (m, 1H, CH₂N), 3,56-3,63 (m, 1H, CH₂N), 4,66 (dd, 1H, J= 8,9 Hz, J= 3,7 Hz, N-CH), 4,91 (dd, 1H, J= 8,4 Hz, J= 3,4 Hz, O-CH), 5,42 (d, 1H, J= 8,8 Hz, OH), 5,75 (d, 1H, J= 8,8 Hz, NH), 7,30 (d, 2H, J= 5,9 Hz, ArH), 8,57 (d, 2H, J= 5,8 Hz, ArH). Relação de *eritro:treo* = 96:4.

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,0, 25,7, 28,1 (3xC), 45,7, 46,8, 55,2, 74,5, 80,5, 120,9

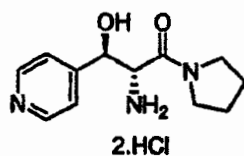
(2xC), 149,6, 149,8 (2xC), 155,4, 168,8.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 336,1 ([MH]⁺, 10), 280,1 (20), 110,0 (100).

Diidrocloridrato de (±)-*eritro*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 219.

A uma solução de (±)-*eritro*-3-hidróxi-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila TTA 08124P (1,15 g, 3,40 mmols) em MeOH (30 mL) em um frasco de base redonda de 250 mL equipado com um agitador magnético foi adicionado HCl a 37% (3 mL, 35 mmols) em TA. A mistura de reação foi agitada em TA durante 0,4 horas a 45°C e MeOH foi evaporado a 45°C para fornecer, após secagem, um sólido branco TTA 08136 (relação de *eritro:treo* = 96:4 estimada por análise de ¹H-RMN 300 MHz). Amberlite IRA-400 (Cl⁻) (10 g) foi lavado sucessivamente com água (2x10 mL), 0,5 N de NaOH (3x20 mL), água (2x10 mL) e MeOH (3x10 mL). Uma solução de TTA 08136 em MeOH (30 mL) foi agitada com Amberlite IRA-400 lavado durante 5 minutos em TR. Após filtração, o MeOH foi evaporado e a forma livre de base foi purificada por cromatografia de coluna (SiO₂, CHCl₃:EtOH 95° = 86:14) para fornecer TTA 08136A (445 mg, 55% de produção) como um sólido bege (nenhum isômero *treo* detectado por ¹H-RMN 300 MHz e HPLC). TTA 08136A (193 mg) foi agitado em TA em acetato de etila (5 mL) com uma solução de 0,1 N de HCl em isopropanol (17 mL). Solventes foram evaporados a 33°C, MeOH (0,5 mL) foi adicionado e o sal foi precipitado pela adição de EtOAc (20 mL) para fornecer quase quantitativamente, após filtração e secagem, diidrocloridrato de (±)-*eritro*-2-

amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 219 como um sólido (nenhum isômero *treo* detectado por ^1H -RMN 300 MHz e HPLC).



2HCl

(±)-*eritro*

5

Composto 219

PM: 308,20; Produção: 55%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 154,1.

R_f : 0,18 (CHCl_3 :EtOH 95° = 86:14, base livre).

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,94-2,04 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,45-3,56 (m, 2H, CH_2N),

10 3,66-3,78 (m, 2H, CH_2N), 4,71 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz N-CH), 5,50 (d, 1H, $J = 5,1$

Hz, O-CH), 8,12 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz, ArH), 8,92 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 25,0, 27,0, 47,8, 58,4, 70,0, 127,2 ($2\times\text{C}$), 143,1 ($2\times\text{C}$),

159,8, 164,8.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 236,1 ($[\text{MH}]^+$, 10), 219,1 (55), 110,0 (100).

15 Preparação de diidrocloridrato de (-)-(2R,3R)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 220 e diidrocloridrato (+)-(2S,3S)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 221.

Separação quiral analítica:

20 20 μL de uma solução de 1 mg/ μL de Composto 219 foram injetados em Chiralpak AD: taxa de fluxo = 1 mL/minuto, temperatura = 25°C, fase móvel:

hexano:etanol = 8:2, detecção UV a 220 nm e por polarímetro, TR (-) = 16,26 minutos, TR (+) = 19,02 minutos, $k(-) = 4,38$, $k(+) = 5,30$, $\alpha = 1,21$ e resolução

25 $R_s = 1,90$.

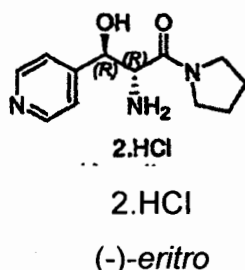
Separação semipreparativa foi realizada em Chiralpak AS (250x10 mm):

A solução de 40 mg/mL de (±)-eritro-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 219 racemato, foi preparada e 100 μL desta solução foram injetados a cada 4 minutos em Chiralpak AS,

taxa de fluxo = 5 mL/minuto, fase móvel hexano:etanol = 1:1, UV detecção a 254 nm. 56 injeções sucessivas foram feitas. As duas principais frações foram identificadas em UV e coletadas em dois diferentes flancos. O solvente foi removido em vácuo a 30°C. O sólido resultante foi dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂ e em seguida filtrado em uma membrana de millipore de 0,45 µm. Após evaporação de CH₂Cl₂, o sólido foi dissolvido em 50 mL de metanol e em seguida filtrado. O sal foi regenerado de acordo com o procedimento reportado para o Composto 203 e Composto 204.

A pureza enantiomérica dos compostos foi checada por injeção analítica em Chiralpak AD dos sais regenerados:

Diidrocloridrato de (-)-(2R,3R)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 220.



Composto 220

PM: 308,20; 133 mg obtido; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): bastante higroscópico.

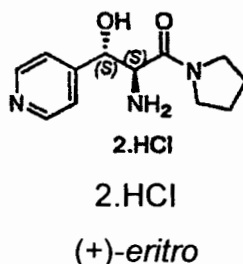
R_f: 0,18 (CHCl₃: EtOH 95° = 86:14, base livre).

Excesso enantiomérico = 99,1% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD)

$\alpha_D^{25} = -6,4$ (MeOH, c = 1)

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,94-2,03 (m, 4H, 2xCH₂), 3,45-3,55 (m, 2H, CH₂-N), 3,63-3,76 (m, 2H, CH₂-N), 4,68 (d, 1H, J= 5,1 Hz, N-CH), 5,48 (d, 1H, J= 5,5 Hz, O-CH), 8,08 (d, 2H, J= 6,4 Hz, ArH), 8,90 (d, 2H, J= 6,6 Hz, ArH). ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,4, 25,4, 46,2, 56,7, 68,4, 125,7 (2xC), 141,3 (2xC), 158,5, 163,2.

Diidrocloridrato de(+)-(2S',3S)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 221.



Composto 221

PM: 308,20; 140 mg obtido; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): bastante higroscópico.

R_f: 0,18 (CHCl₃:EtOH 95° = 86: 14, base livre).

Excesso enantiomérico = 99,1% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD).

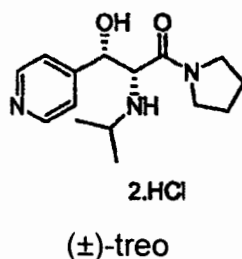
$\alpha_D^{25} = + 6,3$ (MeOH, c = 1).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,94-2,02 (m, 4H, 2xCH₂), 3,44-3,52 (m, 2H, CH₂-N), 3,64-3,74 (m, 2H, CH₂-N), 4,68 (d, 1H, J= 5,2 Hz, N-CH), 5,48 (d, 1H, J= 4,3 Hz, O-CH), 8,09 (d, 2H, J= 6,4 Hz, ArH), 8,90 (d, 2H, J= 6,1 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,4, 25,4, 46,2, 56,8, 68,4, 125,7 (2xC), 141,3 (2xC), 158,5, 163,2.

Preparação de diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-3-hidróxi-2-(isopropilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 223.

A uma solução agitada de diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (0,20 g, 0,65 mmol) em 3 mL de MeOH foram adicionados trietilamina (180 μ L, 1,30 mmol) e acetona (75 μ L, 1,00 mmol). A mistura foi agitada durante a noite em TA sob nitrogênio e em seguida foi adicionado AcOH (200 μ L, 3,2 mmols) e NaBH₃CN (85 mg, 1,3 mmol). Após 5 horas a 20°C, MeOH foi evaporado e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e 1N de carbonato de sódio aquoso. A camada orgânica foi evaporada e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 9:1). Tratamento de HCl, em MeOH forneceu diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-3-hidróxi-2-(isopropilamino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 223 (56 mg, 25% de produção) como um sólido branco .



Composto 223

PM: 350,28; Produção: 25%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 189,8.

R_f: 0,20 (EtOAc:MeOH= 9:1, base livre).

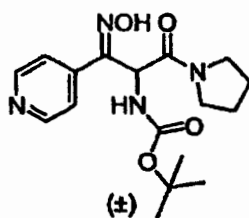
- 5 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,32 (d, 3H, J = 6,5 Hz, CH₃), 1,40 (d, 3H, J = 6,5 Hz, CH₃), 1,55-1,84 (m, 4H, 2xCH₂), 2,66-2,74 (m, 1H, CH), 3,27-3,54 (m, 4H, CH₂-N), 4,60 (d, 1H, J= 7,9 Hz, N-CH), 5,38 (d, 1H, J = 7,8 Hz, O-CH), 8,24 (d, 2H, J= 6,3 Hz, ArH), 8,98 (d, 2H, J= 6,3 Hz, ArH). ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 18,7, 20,1, 24,7, 26,7, 47,7, 48,5, 52,2, 62,4, 72,5, 127,0 (2xC), 143,2 (2xC), 161,1, 164,1,
- 10

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 278,1 ([MH]⁺, 25), 179,1 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 223 TR = 1,30 minutos, área de pico de 99,0%.

- Preparação de dihidrocloridrato de (±)-2-amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-7-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 224.
- 15 (±)-2-terc-butiloxicarbonilamino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona TTA 08160.

- A uma solução agitada de (±)-1,3-dioxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila TTA 08120 (0,20 g, 0,60 mmol) em 10 mL de dioxano foram adicionados Et₃N (125 µl, 0,90 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (65 mg, 0,90 mmol). A mistura foi agitada 2 horas a 110°C em um tubo selado, em seguida dioxane foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 9:1 a 97:3) para fornecer (±)-2-terc-butiloxicarbonilamino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona TTA 08160 (100 mg, 48% de produção) como um óleo.
- 20
- 25



TTA 08160

PM: 348,40; Produção: 48%; Óleo. R₇: 0,30 (CH₂Cl₂MeOH = 97:3).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,39 (s, 9H, 3xCH₃), 1,81-1,98 (m, 4H, 2xCH₂), 3,37-3,62 (m, 4H, 2xCH₂-N), 5,44 (d, 1H, J= 8,1 Hz, N-CH), 5,97 (d, 1H, J= 8,1 Hz, NH), 7,37 (d, 2H, J= 5,6 Hz, ArH), 8,65 (d, 2H, J= 6,0 Hz, ArH).

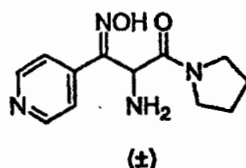
¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,0, 26,0, 28,2 (3xC), 46,5, 46,7, 55,8, 80,3, 123,1 (2xC), 139,7, 149,4 (2xC), 155,1, 166,4.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 349,2 ([MH]⁺, 85), 293,2 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, TTA 08160 TR = 3,90 minutos, área de pico de 97,0%.

Diidrocloridrato de (±)-2-amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 224.

(±)-2-*terc*-butiloxicarbonilamino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona TTA 08160 (100 mg, 0,29 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e uma solução de 1 M HCl em MeOH (1 mL, 3,00 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida durante 10 minutos a 45°C. MeOH foi evaporado e o resíduo foi sec para fornecer (±)-2-amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona bruto TTA 08164, Amberlite IRA-400 (Cl⁻) (1 mL, 1,4 mmol) foi lavado sucessivamente com água (2x10 mL), NaOH 0,5 N (3x20 mL), água (2x10 mL) e MeOH (3x10 mL). Uma solução de TTA 08164 em MeOH (30 mL) foi agitada com Amberlite IRA-400 lavado durante 5 minutos em TA. Após filtragem, o MeOH foi evaporado e a forma livre de base foi purificada por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 9:1). Tratamento de HCl, em MeOH forneceu diidrocloridrato de (±)-2-amino-3-(hidroxiimino)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 224 (29 mg, 31% de produção) como um sólido bege.



Composto 224

PM: 321,20; Produção: 31%; Sólido bege; Ponto de fusão (°C): 225,2 .

R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH = 9:1, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,85-2,04 (m, 4H, 2xCH₂), 3,23-3,73 (m, 4H, CH₂-N),
 5 5,58 (d, 1H, J= 4,4 Hz, CH), 8,23 (d, 2H, J= 5,0 Hz, ArH), 9,03 (d, 2H, J= 5,0 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9,26,9, 47,9, 48,0, 55,6, 128,7 (2xC), 143,8 (2xC),
 145,5, 148,8, 163,8,

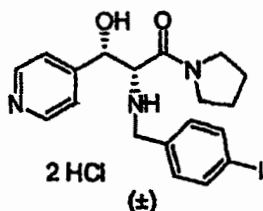
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 249,2 ([MH]⁺, 10), 115,0 (100).

10 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 224 TR = 0,60 minutos, área de pico de 99,0%.

Preparação de cloridrato de (±)-treo-2-(4-iodobenzilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 225.

A uma solução agitada de diidrocloridrato de (±)-treo-2-amino-3-
 15 hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (500 mg, 1,62 mmol) em 7,5 mL de MeOH em TR sob nitrogênio foi adicionado em gotas trietilamina (495 µL, 3,56 mmols) e 4-iodobenzaldeído (413 mg, 1,73 mmol). A mistura foi agitada durante 5 horas em TR sob nitrogênio. Ácido acético (463 µL, 8,1 mmol) e NaBH₃CN (356 mg, 5,67 mmol) foram adicionados.
 20 A mistura foi agitada durante mais 15 horas em TA. A mistura foi dividida entre EtOAc (750 mL) e uma solução aquosa a 10% de carbonato de potássio. A camada orgânica foi lavada com salmoura (2 x 20 mL), secada sobre MgSO₄ e filtrada. Após evaporação, o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, EtOAc:MeOH = 85: 15) para fornecer (±)-
 25 treo-2-(4-iodobenzilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona VIB 01096 as um sólido amarelo (380 mg, 52% de produção). A uma solução de (±)-treo-2-(4-iodobenzilamino)-3-hidroxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona VIB 01096 (380 mg, 8,43 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado uma solução de 0,5 M de ácido clorídrico aquoso (7 mL).

Após agitar a mistura em TA durante 0,5 hora, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem, cloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-(4-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 225 (373 mg, 44% de produção) foi obtido como a sólido amarelo pálido.



Composto 225

PM: 524,37; Produção de 44%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 194,7. ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,42-1,80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,32-2,50 (m, 1H, CH_2), 2,96-3,12 (m, 1H, CH_2), 3,12-3,25 (m, 2H, CH_2), 4,27 (q, 2H, $J = 13,3$ Hz, CH_2), 4,42 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, HC-N), 5,31 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, HC-O), 7,29 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,80 (dd, 2H, $J = 2,9$ Hz, $J = 8,1$ Hz, ArH), 8,15 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz, ArH), 8,91 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,7, 26,5, 47,5, 48,4, 51,1, 63,7, 72,3, 96,9, 126,9 ($2\times\text{C}$), 131,0, 133,6 ($2\times\text{C}$), 139,5 ($2\times\text{C}$), 143,2 ($2\times\text{C}$), 161,1, 163,8.

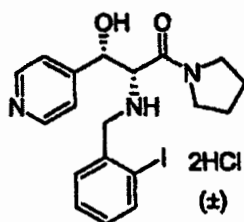
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 451,9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 363,8 (45), 342,9 (70), 216,9 (75), 148,0 (30).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 225 TR= 3,83 minutos, área de pico de 98,7%.

Preparação de diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-(2-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 226.

A uma solução agitada de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-piridin-4-il-1-pirrolidin-1-il-propan-1-ona Composto 22 (500 mg, 1,62 mmol) em 10 ml de metanol foi adicionado sucessivamente Et_3N (496 μL , 3,57 mmol) e 2-iodo-benzaldeído (414 mg, 1,78 mmol) em 1 ml de metanol. A mistura foi agitada 6 horas em TA sob nitrogênio e ácido acético (464 μL , 8,11 mmols) e cianoboroidreto de sódio (356 mg, 5,57 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite a 20°C e evaporada para fornecer um resíduo que

foi dividido entre CH_2Cl_2 e 1 N de hidróxido de potássio aquoso. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 9: 1). Após evaporação e secagem um sólido branco ($\pm$)-*treo*-2-(2-iodobenzilamino)-3- hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona foi obtido (419,6 mg, 57% de produção). O produto foi dissolvido em metanol (10 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente e uma solução de HCl (1 M, 7,4 mL) foi adicionada por meio de seringa em TA durante 10 minutos. A mistura foi concentrada e triturada com EtOAc. Após filtragem e secagem, diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-(2-iodobenzilamino)-3- hidróxi-3 - (piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Composto 226 foi obtido (195 mg, 25% de produção) como um sólido branco .



Composto 226

PM: 524,22; Produção: 25%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 148,0.

R_f : 0,50 (MeOH:EtOAc = 20:80, base livre).

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,33-1,80 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2,12-2,25 (m, 1H, CH_2), 2,75-2,88 (m, 1H, CH_2), 3,14-3,25 (m, 1H, CH_2), 3,25-3,31 (m, 1H, CH_2), 4,14 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, NH-CH), 4,37-4,52 (m, 2H, NH- CH_2) 5,10 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, CH-O), 7,18 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, ArH), 7,49 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, ArH), 7,61 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, ArH), 7,68 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz, ArH), 7,97 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 8,66 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H, ArH). ^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 24,7, 26,5, 47,6, 47,8, 55,3, 64,3, 72,7, 101,8, 124,4 ($2\times\text{C}$), 130,3, 132,0, 132,5, 135,1, 141,7 ($2\times\text{C}$), 148,2, 154,0, 164,2, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 451,9 ($[\text{MH}]^+$, 100), 352,9 (55), 342,9 (30).

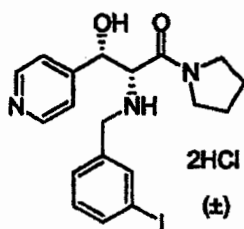
HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 226 TR = 3,72 minutos, área de pico de 98,95%.

Preparação de diidrocloridrato ($\pm$)-*treo*-2-(3-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Composto 227.

A uma solução agitada de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-piridin-4-il-1- pirrolidin-1-il-propan-1-ona Composto 22 (500 mg, 1,62 mmol) em 10 ml metanol foi adicionado sucessivamente Et₃N (496 μ L, 3,55 mmol) e 3-iodo-benzaldeído (414 mg, 1,78 mmol) em 1 ml de metanol. A mistura foi agitada
 5 6 horas em TA sob nitrogênio e ácido acético (464 μ L, 8,11 mmols) e ciano-boroidreto de sódio (356 mg, 5,57 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada durante a noite a 20°C em seguida evaporada e o resíduo foi dividi-do entre CH₂Cl₂ e 1 N de hidróxido de potássio aquoso. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada. A camada orgânica foi evaporada. O
 10 produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 95:5). Após evaporação e secagem um sólido branco ($\pm$)-*treo*-2-(3-iodobenzilamino)-3- hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona (437 mg, 60% de produção). Este produto foi dissolvido em metanol (10 mL). A solução foi agitada em TA e uma solução de HCl (1 M, 7,7 mL) foi adiciona-da em temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi concentrada e triturada com éter de dietila. Após filtragem e secagem, diidrocloridrato de
 15 ($\pm$)-*treo*-2-(3-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona

Composto 227 foi obtido (205 mg, 26% de produção) como um sólido branco

20



Composto 227

PM: 524,22; Produção: 26%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 142,8.

R_f: 0,30 (MeOH:CH₂Cl₂ = 5:95, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,25-1,80 (m, 4H, 2xCH₂), 2,03-2,12 (m, 1H, CH₂),
 25 2,80-2,92 (m, 1H, CH₂), 3,11-3,25 (m, 2H, CH₂), 4,06 - 4,30 (m, 3H, CH-N &
 N- CH₂), 5,04 (d, 1H, J= 8,8 Hz, CH-OH), 7,23 (t, 1H, J= 7,8 Hz, ArH), 7,51
 (d, 1H, J= 7,5 Hz, ArH), 7,67 (d, 2H, J= 5,8 Hz, ArH), 7,80 (d, 1H, J= 5,2 Hz,
 ArH), 7,87 (s, 1H, ArH), 8,66 (d, J= 5,2 Hz, 2H, ArH). ¹³C-RMN (CD₃OD, δ):

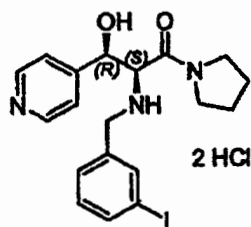
24,7, 26,5, 47,3, 47,7, 50,5, 64,3, 72,8, 95,3, 124,5 (2xC), 130,9, 132,0, 133,9, 140,1, 140,5, 148,3, 153,7, 164,2.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 451,9 ([MH]⁺, 100), 352,9 (40), 342,9 (50).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 227 TR = 3,80 minutos, área de pico de 98,7%.

Preparação de diidrocloridrato de (+)-(2S,3R)-2-(3-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Composto 228.

A uma solução agitada de diidrocloridrato de (+)-(2S,3R)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 204 (204 mg, 0,67 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado Et₃N (202 µL, 1,46 mmol) e, por meio de seringa, uma solução de 3-iodobenzaldeído (169 mg, 0,73 mmol) em metanol (1 mL). A mistura foi agitada 5 horas em TA sob nitrogênio. CH₃COOH (190 µL, 3,30 mmols) e cianoboroidreto de sódio (146 mg, 2,32 mmols) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada durante a noite a TA. MeOH foi evaporado e o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e uma solução de 1 N de carbonato de potássio aquoso. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 95:5). Após evaporação e secagem (2S,3R)-2~(3 -iodobenzilamino)-3-hidróxi-3 -(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)- propan-1-ona (246 mg) foi obtido como um sólido branco . O produto foi dissolvido em metanol (5 mL) e uma solução de HCl em MeOH (1 M, 2,5 mL) foi adicionada por meio de seringa de e a solução foi agitada em TA durante 0,6 hora. A mistura foi concentrada e o sólido resultante triturado com Et₂O. Após filtragem e secagem diidrocloridrato de (+)-(2S,3R)-2-(3-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Composto 228 (280 mg, 80% de produção) foi obtido como um sólido branco .



Composto 228

PM: 524,22; Produção: 80%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 107,4.

$\alpha^{22}_D = + 101,9$ (MeOH, c = 1,02).

R_f: 0,30 (MeOH:CH₂Cl₂ = 5:95, base livre).

- 5 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,52-1,82 (m, 4H, 2xCH₂), 2,38-2,45 (m, 1H, CH₂),
3,01-3,09 (m, 1H, CH₂), 3,18-3,32 (m, 2H, CH₂), 4,20-4,29 (dd, 2H, J= 28,1
Hz, J = 13 A Hz, NH-CH₂), 4,40 (d, 1H, J = 7,9 Hz, N-CH), 5,30 (d, J= 7,9 Hz,
1H, CH-O), 7,25 (t, 1H, J= 5,4 Hz, ArH), 7,54 (d, 1H, J= 7,1 Hz, ArH), 7,81 (d,
1H, J= 7,2 Hz, ArH), 7,89 (d, 1H, J= 1,3 Hz, ArH), 8,13 (d, J= 5,5 Hz, 2H, A-
10 rH), 8,90 (d, J= 5,3 Hz, 2H, ArH).

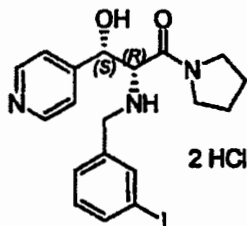
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 452,1 ([MH]⁺, 100), 353,0 (65), 343,1 (80).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 228 TR = 3,87 mm, área de pico de 97,0%.

- 15 Preparação de diidrocloridrato de (2R,3S)-2-(3-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona Composto 229.

- Similar ao Composto 228 com diidrocloridrato de (-)-(2R,3S)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 203 (77 mg, 0,25 mmol) em 2,3 ml de MeOH, Et₃N (76 μ L, 0,79 mmol), 3-iodobenzaldeído (64 mg, 0,275 mmol), CH₃COOH (78,6 μ L, 1,37 mmol) e
20 NaBH₃CN (60,5 mg, 0,96 mmol).

(2R,3S)-2-(3-iodobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)-propan-1-ona diidrocloridrato Composto 229 (70 mg, 53,5% de produção) foi obtido como a sólido amarelo pálido.



Composto 229

- 25 PM: 524,22; Produção: 53,5%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 179,7. R_f: 0,30 (MeOH:CH₂Cl₂ = 5:95, base livre). ¹H-RMN (CD₃OD, δ): idem para o Composto 228.

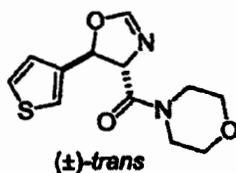
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 452,1 ([MH]⁺, 100), 353,0 (70), 343,1 (60).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 228 TR = 3,78 minutos, área de pico de 99,0%.

Preparação de cloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 230.

5 *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)-oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09052A.

SLA 09052A foi preparado de acordo com o método D empregando-se tiofeno-3-carbaldeído (0,768 mL, 5,35 mmols), KOH (0,273 mg, 4,86 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118 (0,75 g, 4,86 mmols). A solução foi agitada durante 2 horas a 0°C. Após preparação, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (florisil, EtOAc). Após evaporação e secagem, *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09052A (0,327 g, 25% de produção) foi obtido como um óleo amarelo.



trans

15

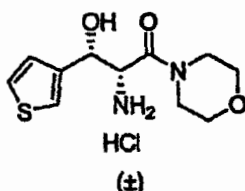
SLA 09052A

PM: 266,32; Produção: 25%; óleo amarelo .

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 3,40-4,00 (m, 8H, 4xCH₂), 4,67 (dd, 1H, J= 7,3 Hz, J= 2,2 Hz, CH-N), 6,29 (d, 1H, J= 13 Hz, CH-O), 6,97 (d, 1H, J= 2,2 Hz, CH=N), 7,01 (dd, 1H, J= 5,0 Hz, J= 1,3 Hz, CH=C), 7,28-7,40 (m, 2H, CH=C).

20 Cloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 230.

A uma solução de *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09052A (0,327 g, 1,12 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado HCl 37% (2 mL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 24 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem cloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 230 (276 mg, 77% de produção) foi obtido como a sólido amarelo pálido.



Composto 230

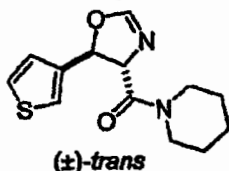
PM: 292,78; Produção: 77%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 209,1.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 2,77-2,92 (m, 2H, CH₂), 3,20-3,60 (m, 6H, 3xCH₂), 4,49 (d, 1H, J= 8,7 Hz, CH-N), 4,95 (d, 1H, J= 8,8 Hz, CHO), 7,18 (d, 1H, J= 4,5 Hz, CH=C), 7,44 (d, 1H, J= 1,7 Hz CH=C), 7,44 (dd, 1H, J= 4,5 Hz, J= 1,7 Hz CH=C).

Preparação de cloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(piperidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 231.

10 *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 09052B.

SLA 09052B foi preparado de acordo com o método D empregando tiofene-3-carbaldeído (0,778 mL, 5,43 mmols), KOH (0,273 mg, 4,94 mmols) em metanol (5 mL) e 2-isociano-1-(piperidin-1-il)etanona SLA 07116B (0,75 g, 4,94 mmols). A solução foi agitada durante 2 horas a 0°C. Após preparação (sem qualquer outra purificação) e secagem *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 09052B foi obtido como um óleo amarelo (1,29 g, 99% de produção).



SLA 09052B

20 PM: 264,34; Produção: 99%; óleo amarelo .

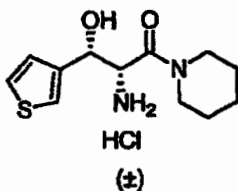
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47-1,75 (m, 6H, 3xCH₂), 3,42-3,82 (m, 4H, 2xCH₂), 4,72 (dd, 1H, J= 12 Hz, J= 2,2 Hz, CH-N), 6,28 (d, 1H, J= 7,2 Hz, CH-O), 6,96 (d, 1H, J= 2,2 Hz, CH=N), 7,01 (dd, 1H, J= 5,0 Hz, J= 1,2 Hz, CH=C), 7,30-7,35 (m, 2H, CH=C).

25 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,5, 25,5, 26,5, 43,7, 46,8, 73,4, 78,0, 122,6, 125,1,

127,2, 140,5, 155,0, 166,3.

Cloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(piperidin-1-il)-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 231.

A uma solução de *trans*-(4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)(piperidin-1-il)metanona SLA 09052B (1,29 g, 4,88 mmols) em metanol (5 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (5 mL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 24 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtração e secagem cloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-morfolino-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 231 foi obtido como a sólido amarelo pálido (1,07 g, 75% de produção).



Composto 231

PM: 290,81; Produção: 75%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 210,6.

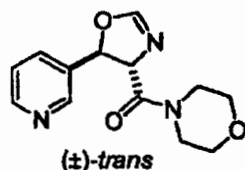
^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,82-0,97 (m, 1H, $0,5\times\text{CH}_2$), 1,30-1,70 (m, 5H, $2,5\times\text{CH}_2$), 2,75-2,91 (m, 1H, CH_2), 3,12-3,55 (m, 3H, $1,5\times\text{CH}_2$), 4,51 (d, 1H, $J = 8,4 \text{ Hz}$, CH-N), 4,94 (d, 1H, $J = 8,5 \text{ Hz}$, CHO), 7,16 (d, 1H, $J = 4,9 \text{ Hz}$, CH=C), 7,44 (d, 1H, $J = 2,5 \text{ Hz}$, CH=C), 7,44 (dd, 1H, $J = 4,5 \text{ Hz}$, $J = 3,2 \text{ Hz}$, CH=C).

Preparação de diidrocloridrato ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-morfolino-3-(piridina-3-il)propan-1-ona Composto 232.

trans-(4,5-diidro-5-(piridina-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09050A.

SLA 09050A foi preparado de acordo com o método D empregando piridina-3-carbaldeído (0,65 mL, 4,86 mmols), KOH (0,273 mg, 4,86 mmols) em metanol (10 mL) e 2-isociano-1-morfolinoetanona SLA 07118 (0,75 g, 4,86 mmols). A solução foi agitada durante 20 horas a 0°C. Após preparação (sem qualquer outra purificação), evaporação e secagem *trans*-(4,5-diidro-5-(piridina-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09050A foi

obtido como um sólido amarelo (0,92 g, 72,5% de produção).



SLA 09050A

PM: 261,28; Produção: 72,5%; Sólido amarelo.

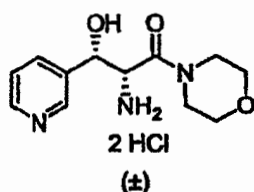
^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 3,42-4,00 (m, 8H, 4x CH_2), 4,63 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 2,3$ Hz, CH-N), 6,29 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz, CH=N), 7,33 (m, 1H, ArH), 7,60-7,66 (m, 1H, ArH), 8,57-8,62 (m, 2H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 43,0, 46,3, 66,7, 66,8, 74,6, 79,2, 123,5, 133,4, 135,1, 147,5, 150,0, 155,0, 166,3,

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 262,1 ($[\text{MH}]^+$, 55), 108,0 (100).

10 Diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-morfolino-3 -(piridina-3 -il)propan-1-ona Composto 232.

A uma solução de *trans*-(4,5-diidro-5-(piridina-3-il)oxazol-4-il)(morfolino)metanona SLA 09050A (0,911 g, 3,48 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionado ácido clorídrico a 37% (5 mL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 2,25 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc e o produto bruto foi dissolvido em uma solução de 1 N de K_2CO_3 que foi extraída com uma mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{iPrOH} = 9:1$ (6 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada para induzir um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , EtOAc:MeOH = 70:30). Após evaporação o produto foi dissolvido em uma solução de HCl em MeOH (0,5M, 29 mL) e agitada em TR duante 1,5 h. O produto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem, diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3 -hidróxi- 1-morfolino-3-(piridina-3-il)propan-1-ona Composto 232 (270 mg, 24% de produção) foi obtido como a sólido amarelo.



Composto 232

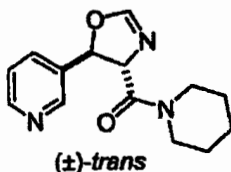
PM: 324,2; Produção: 24%; Sólido amarelo.

^1H -RMN (CD_3OD_3 δ): 3,20-3,78 (m, 8H, 4xCH₂), 4,87 (d, 1H, J= 5,5 Hz, CH^{''}N), 5,40 (d, 1H, J= 5,4 Hz, CHO), 8,20 (m, 1H, ArH), 8,77 (d, 1H, J= 8,3 Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, J= 5,5 Hz, ArH), 9,03 (s, 1H, ArH).

Preparação de diidrocloridrato de (±)-treo-2-amino-3-hidróxi-1-piperidin-3-(piridina-3-il)propan-1-ona Composto 233.

trans-(4,5-diidro-5-(piridina-3-il)oxazol-4-il)(piperidin)metanona SLA 09050B.

SLA 09050B foi preparado de acordo com o método D empregando piridina- 3-carbaldeído (0,512 mL, 5,42 mmols), KOH (0,277 mg, 4,93 mmols) em metanol (10 mL) e 2-isociano-1-piperidinetanona SLA 07116B (0,75 g, 4,93 mmols). A solução foi agitada durante 20 horas a 0°C. Após preparação (sem qualquer outra purificação), evaporação e secagem, *trans*-(4,5-diidro-5-(piridina- 3-il)oxazol-4-il)(piperidin)metanona SLA 09050B (0,917 g, 72% de produção) foi obtido como a sólido amarelo.



SLA 09050B

PM: 259,30; Produção: 72%; Sólido amarelo.

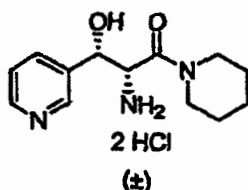
^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,59-1,73 (m, 6H, 3xCH₂), 3,44-3,83 (m, 4H, 2xCH₂), 4,68 (dd, 1H, J= 7,6 Hz, J= 2,3 Hz, CH-N), 6,30 (d, 1H, J= 7,6 Hz, CH-O), 7,02 (d, 1H, J= 2,2 Hz, CH=N), 7,32 (m, 1H, ArH), 7,60-7,66 (m, 1H, ArH), 8,57-8,62 (m, 2H, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,4, 25,5, 26,4, 43,8, 46,9, 74,6, 79,5, 123,6, 133,5, 135,4, 147,5, 149,9, 154,8, 165,9.

Diidrocloridrato de (±)-treo-2-Amino-3-hidróxi-1-piperidin-3-(piridin-3-

il)propan-1-ona Composto 233.

A uma solução de trans-(4,5-diidro-5-(piridina-3-il)oxazol-4-il)(piperidin)metanona SLA 09050B (0,917 g, 3,54 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionado ácido clorídrico a 37% (5 mL). Após aquecer a 50°C a
 5 mistura durante 2,25 horas, a mistura de reação foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem, o produto bruto foi dissolvido em uma solução de 1 N de K₂CO₃ e o produto foi extraído CH₂Cl₂:iPrOH = 9:1 (6 x 100 mL). O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (EtOAc/MeOH = 7:3) (±)-
 10 *treo*-2-amino-3-hidróxi-1-piperidin-3-(piridina-3-il)propan-1-ona foi obtido sólido amarelo pálido (223,5 mg). O produto foi dissolvido em uma solução de HCl em MeOH (0,5 M, 18 mL) e agitado em TA durante 1,5 hora. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem, diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-piperidin-3-(piridina-3-il)propan-1-ona Composto 233 (208 mg,
 15 18% de produção) foi obtido como a sólido amarelo.

Composto 233

PM: 322,2; Produção: 18%; Sólido amarelo.

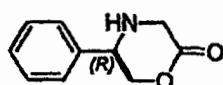
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,15-1,80 (m, 6H, 4xCH₂), 3,10-3,80 (m, 4H, 2xCH₂),
 4,88 (d, 1H, J= 5,6 Hz, CH^πN), 5,33 (d, 1H, J= 5,6 Hz, CHO), 8,19 (t, 1H, J=
 20 7,1 Hz, ArH), 8,74 (d, 1H, J= 7,9 Hz, ArH), 8,93 (d, 1H, J= 5,6 Hz, ArH), 9,01
 (s, 1H, ArH).

Preparação de diidrocloridrato de (2R,3S)-2-((R)-2-hidróxi-1-feniletilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 234.

(R)-5-Fenilmorfolin-2-ona EBE 06134.

25 A uma solução de fenilbromoacetato (18,58 g, 86 mmols) em CH₃CN sob nitrogênio foi adicionado uma solução de (R)-fenilglicinol (10,17 g, 74 mmols) e di-isopropiletilamina (34 mL, 195 mmols) em CH₃CN. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida mantendo a temperatura do

banho abaixo de 25°C para obter um óleo que foi tratado com EtOAc (120 mL) e agitado durante 15 minutos. O precipitado branco resultante foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o produto desejado foi isolado empregando-se cromatografia de coluna (SiO₂) com um gradiente de etapa de 10% a 50% [v/v] EtOAc em cicloexano para fornecer, após evaporação, (R)-5-fenilmorfolin-2-ona EBE 06134 (3,17 g, 24% de produção) como um sólido branco.



EBE 06134

PM: 177,2; Produção: 24%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 50,3

10 R_f: 0,30 (EtOAc: cicloexano = 50:50).

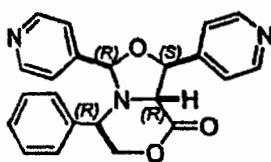
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,99 (s, 1H, NH), 3,89 (q, 2H, J = 17,8 Hz, N-CH₂), 4,18 (dd, 1H, J = 3,7 Hz, J = 10,3 Hz, O-CH), 4,29 (t, 1H, J = 10,5 Hz, N-CH), 4,40 (dd, 1H, J = 3,7 Hz, J = 10,5 Hz, O-CH), 7,30-7,45 (m, 5H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 46,8, 54,8, 72,8, 125,3 (2xC), 127,0, 127,3 (2xC),
15 135,9,
166,0.

[α]_D²² = + 30,3 ° (c = 1,00, MeOH).

(1S,3R,5R,8aR)-Tetraidro-5-fenil-1,3-di(piridin-4-il)oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8(3H)-ona EBE 06136.

20 Uma solução de (R)-5-fenilmorfolinon-2-ona EBE 06134 (3,0 g, 16,9 mmols) e piridin-4-carboxaldeído (5,43 g, 50,7 mmols) em tolueno (75 mL) foi refluxada em um extrator soxhlet carregado com peneiras molecular 4A (25 g) durante 16 horas. Todos os voláteis foram reevaporados e o produto desejado foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂) empregando-se um gradiente de 80% a 100% [v/v] EtOAc em cicloexano para fornecer
25 após evaporação (1S,3R,5R,8aR)-tetraidro-5-fenil-1,3-di(piridin-4-il)oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8(3H)-ona EBE 06136 (1,7 g, 46% de produção) como um sólido amarelo pálido.



EBE 06136

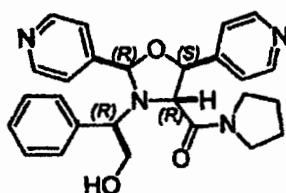
PM: 373,4; Produção: 46%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 155,6.

R_f: 0,20 (EtOAc).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,10-4,17 (m, 1H, N-CH)₃ 4,25 (dd, 1H, J = 3,3 Hz, N-CH), 4,36-4,54 (m, 2H, O-CH), 5,38 (d, 1H, O-CH, J= 8,2 Hz), 5,53 (s, 1H, N-CH), 7,20-7,35 (m, 8H, ArH), 7,40-7,50 (m, 1H, ArH), 8,51 (dd, 2H, J = 1,4 Hz, J= 4,5 Hz), 8,57 (dd, 2H, J= 1,4 Hz, J= 4,5 Hz, ArH).

((2R,4S,5R)-3-((R)-2-hidróxi-1-feniletil)-2,5-di(piridin-4-il)oxazolidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06138.

10 A uma solução de (1S,3R,5R,8aR)-tetraidro-5-fenil-1,3-di(piridin-4-il)oxazolo[4,3-c][1,4]oxazin-8(3H)-ona EBE 06136(1,7 g, 4,55 mmols) em CH₂Cl₂ foi adicionado pirrolidina (1,90 mL, 22,8 mmols) e a solução foi agitada sob nitrogênio a 25°C duante 16 horas. Todos os voláteis foram evaporados e o produto resultante foi isolado empregando-se cromatografia de coluna (SiO₂) com um gradiente de 0-20% [v/v] de MeOH em EtOAc para fornecer, após evaporação, ((2R,4S,5R)- 3-((R)-2-hidróxi-1-feniletil)-2,5-di(piridin-4-il)oxazolidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06138 (0,665 g, 33% de produção) como um sólido branco .



EBE 06138

PM: 444,5; Produção: 33%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 63,6.

20 RF: 0,25 (MeOH:EtOAc = 20:80).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,70-1,90 (m, 4H, 2xCH₂), 2,25 (bs, 1H, OH), 2,75-2,85 (m, 1H, CH-N), 2,95-3,05 (m, 1H, N-CH), 3,50-3,60 (m, 2H, N-CH₂), 3,80-4,15

(m, 4H, 2xCH +CH₂-O), 5,10 (d, 1H, J= 4,7 Hz, CH), 6,32 (s, 1H, CH), 7,18-7,32 (m, 7H, ArH), 7,45 (d, 2H, J= 5,9 Hz, ArH)₃ 8,54 (d, 2H, J= 6,0 Hz, ArH), 8,64 (d, 2H, J= 6,0 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,9, 26,0, 46,3, 46,6, 60,3, 63,8, 65,2, 94,1, 121,1 (2xC),

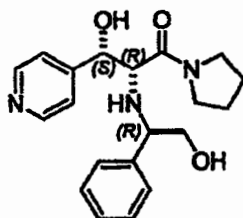
123,0 (2xC), 128,0, 128,3 (2xC), 128,5 (2xC), 137,8, 147,8, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 445,1 ([MH]⁺, 20).

HPLC: Método A, detecção a 254 nm, EBE 06138 TR = 3,50 minutos, área de pico de 99%.

[α]²²_D = -16,0 ° (c = 1,00, CHCl₃).

Diidrocloridrato de (2R,3S)-2-((R)-2-hidróxi-1-feniletilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 234.

A uma solução de ((2R,4S,5R)-3-((R)-2-hidróxi-1-feniletil)-2,5-di(piridin-4-il)oxazolidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06138 (600 mg, 1,34 mmol) em MeOH (6 mL) foi adicionado uma solução de 1 N de HCl (6 mL) e a mistura de reação foi agitada a 60°C durante 2 horas, evaporada até a secura para fornecer um sólido branco (745 mg). Este produto bruto foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL) e Na₂CO₃ (solução saturada). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi lavada com CH₂Cl₂ (5x2 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada sobre algodão misturado com sílica gel (600 mg), evaporada e carregada em uma coluna de sílica-gel de 25 g. O produto desejado foi eluído empregando-se um gradiente de MeOH de 0% a 20% em EtOAc para fornecer, após evaporação, (2R,3S)-2-((R)-2-hidróxi-1-feniletilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (320 mg, 67% de produção) como um sólido branco.



Composto 234

PM = 355,43; Produção: 67%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C) = 76,4.

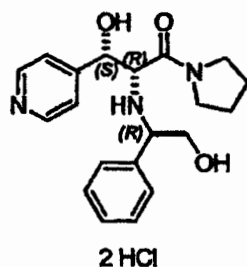
R_f: 0,3 (MeOH:EtOAc = 20:80).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,18-1,30 (m, 2H, CH₂), 1,30-1,48 (m, 2H, CH₂), 1,80-1,90 (m, 1H, CH₂), 2,23-2,33 (m, 1H, N-CH₂), 2,85-2,95 (m, 2H, N-CH₂), 3,00-

- 5 3,12 (m, 2H, N-CH + N-CH), 3,72 -3,85 (m, 3H, O-CH₂ + NH), 4,58 (d, 1H, J= 8,4 Hz, O-CH), 7,18-7,35 (m, 7H, ArH), 8,51 (d, 2H, J= 6,0 Hz, ArH).

[α]²²_D = - 68,8 ° (c = 1,00, CHCl₃).

- A uma solução de (2R,3S)-2-((R)-2-hidróxi-1-feniletilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona em MeOH (100 mg), em
10 MeOH (1 mL) foi adicionado uma solução de HCl (1 N, 1,1 mL) a 0°C e a solução foi agitada durante 10 minutos para fornecer, após evaporação, diidrocloridrato de (2R,3S)-2-((R)-2- hidróxi-1-feniletilamino)-3 -hidróxi-3 -(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1- il)propan-1-ona Composto 234 (120 mg, 99% de produção) como um sólido branco .



- 15 Composto 234

PM: 430,4; Global Produção: 66%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 38,6.

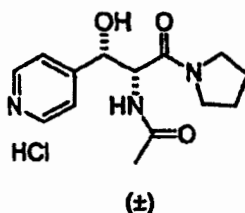
- ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,38-1,58 (m, 4H, CH₂), 2,12-2,22 (m, 1H, N-CH₂), 2,80-2,90 (m, 1H₃ N-CH₂), 3,00-3,10 (m, 2H, N-CH₂), 3,91 (dd, 1H, J= 4,3 Hz, J= 11,3 Hz, CH₂-O), 4,02-4,12 (m, 1H, CH₂-O), 4,55-4,65 (m, 2H, N-CH),
20 5,27 (d, 1H, J= 8,9 Hz, 7,35-7,45 (m, 3H, ArH), 7,45-7,58 (m, 2H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,5, 26,3, 47,2, 48,0, 63,5, 64,4, 67,3, 72,6, 126,7, 130,2, 131,5, 132,3, 143,3, 160,7, 163,8.

Preparação de cloridrato de N-((±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1- il)propan-2-il)acetamida Composto 235.

- 25 A uma suspensão de diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1- (pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (300 mg, 0,89 mmol) em CH₂Cl₂ (6 mL) foi adicionado Et₃N (370 μL, 2,67 mmols) e a

mistura foi agitada durante 10 minutos, resfriada a 4°C e uma solução de anidrido acético (65 mL, 0,89 mmol) em CH₂Cl₂ foi adicionada em gotas durante 10 minutos. A mistura de reação foi trazida para à temperatura ambiente, agitada durante 16 horas e lavada com água (3x4 mL), NaOH (0,5 N) (3x4 mL) evaporada para fornecer um resíduo oleoso que foi purificado empregando-se cromatografia de coluna (SiO₂) com um gradiente de 0% a 20% de MeOH em EtOAc. O produto em MeOH a 4°C foi tratado com uma solução de 1 N de HCl (4 mL) e todos os voláteis foram evaporados. O produto foi precipitado empregando-se uma mistura de metanol em EtOAc para obter, após evaporação, cloridrato de N-((±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)acetamida Composto 235 (209 mg, 52% de produção).



Composto 235

PM: 313,78; Produção: 52%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 181,3.

15 R_f: 0,20 (MeOH:EtOAc = 20:80, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,82-2,05 (m, 7H, 2xCH₂ & CH₃), 3,35-3,45 (m, 2H, CH₂), 3,50-3,65 (m, 2H, CH₂), 5,10 (d, 1H, J= 3,8 Hz, N-CH), 5,39 (d, 1H, J= 3,9 Hz, O-CH), 8,16 (d, 2H, J= 6,2 Hz, ArH), 8,81 (d, 2H, J= 6,7 Hz, ArH).

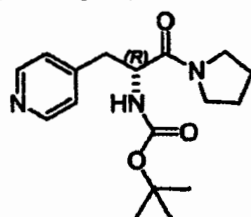
20 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 22,1, 25,0, 27,0, 47,5, 48,2, 57,0, 72,0, 126,6 (2xC), 142,0 (2C), 142,0 (2xC), 164,4, 169,0, 173,0.

Preparação de diidrocloridrato de (R)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 236.

(R)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila EBE 06172.

25 N-Boc-(S)-3-(piridin-4-il)alanina (0,500 g, 1,88 mmol) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (15 mL) e DIEA (361 µL, 2,07 mmol) foi adicionado. A mistura foi resfriada para 0°C e cloroformiato de isobutila (270 µL, 2,07 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 10 minutos e pirrolidina (267 mg,

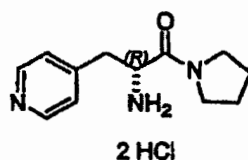
- 3,76 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado. Esta mistura foi agitada durante 15 minutos a 4°C , 12 horas a 25°C , lavada sucessivamente com NaH_2PO_4 , carbonato de hidrogênio de sódio saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e evaporada até a secar. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2) empregando-se um gradiente de MeOH 0-10% [v/v] em EtOAc para fornecer (R)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butil EBE 06172 (146 mg, 24% de produção) como um sólido branco.



EBE 06172

- PM: 319,4; Produção: 24%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 52,5.
- 10 R_f : 0,30 (MeOH:EtOAc = 20:80).
 ^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,40 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1,65-1,90 (m, 4H, CH_2), 2,80-2,90 (m, 1H, CH), 2,90-3,00 (m, 2H, CH_2), 3,28-3,38 (m, 1H, N-CH), 3,40-3,50 (m, 2H, N- CH_2), 4,60-4,70 (m, 1H, N-CH), 5,38-5,48 (m, 1H, NH), 7,16 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, ArH), 8,50 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, ArH).
- 15 MS-ESI m/z (% rel. Int.): 320,2 ($[\text{MH}]^+$, 20).
 HPLC: Método A, detecção a 254 nm, EBE 06172 TR = 3,82 minutos, área de pico de 85%.
 Diidrocloridrato de (R)-2-Amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona
 Composto 236,
- 20 A uma solução de TFA (2 mL) em CH_2Cl_2 (8 mL) foi adicionado (R)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato EBE 06172 (146 mg, 0,654 mmol) e a mistura foi agitada durante 2 horas a 25°C . Os voláteis foram evaporados e o produto foi tratado com uma suspensão em amberlite-400 (forma de OH^- , 2 g) em MeOH. A suspensão foi filtrada e lavada com MeOH (3 x 5 mL). As frações de metal combinadas foram evaporadas sobre pressão reduzida e o produto desejado foi isolado empregando cromatografia de coluna (SiO_2) com uma mistura de EtOAc:MeOH: NH_4OH =
- 25

70:30:4 para fornecer um resíduo oleoso que foi tratado com uma solução de 0,1 N de HCl em iPrOH durante 10 minutos. Evaporação dos voláteis forneceu diidrocloridrato de (*R*)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 236 (78 mg, 47% de produção) como um sólido amarelo pálido.



Composto 236

PM: 255,75; Produção: 47%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 127,5.

R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH:NH₄OH = 70:30:4, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD₃ δ): 1,80-2,05 (m, 4H, CH₂), 3,28-3,80 (m, 6H, CH₂, N-CH₂),

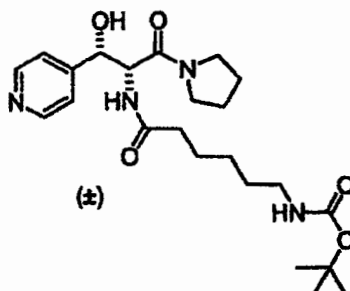
3,70 (t, 1H, J = 6,7 Hz, CH-N), 8,10 (d, 2H, J = 5,9 Hz, ArH), 8,88 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 23,4, 25,4, 35,6, 46,1, 46,5, 51,1, 128,5 (2xC), 146,3 (2°C), 156,1, 165,0.

Preparação de 5-((±)treo >-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoil)pentilcarbamato de *terc*-butila Composto 237.

A uma solução de ácido N-Boc-aminoexanóico (342 mg, 1,48 mmol) em THF (10 mL) foi adicionado N-metilmorfolina (163 µL, 1,48 mmol). A solução foi agitada durante 5 minutos, resfriada a -15°C e tratada em gotas com cloroformiato de isobutila (211 µL, 1,48 mmol). Esta solução foi adicionada por meio de uma cânula de aço inoxidável a uma solução de diidrocloridrato de (±)-treo-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 22 (500 mg, 1,48 mmol) e N-metil-morfolina (489 mg, 1,47 mmol) em THF (10 mL) a -15°C. A mistura de reação foi mantida durante 0,5 horas a -15°C seguido por 2 horas a 25°C com agitação contínua. Após evaporação do solvente, o resíduo foi dividido entre EtOAc e H₂O, lavado com NaH₂PO₄, NaHCO₃ aquoso saturado, sec sobre sulfato de sódio e purificado por cromatografia de coluna (SiO₂) com um gradiente de 0% a 10%

[v/v] de MeOH em EtOAc para fornecer 5-((±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoi)pentilcarbamatato de *tert*-butila Composto 237 (455 mg, 69% de produção) como um sólido branco .



Composto 237

5 PM: 448,6; Produção: 69%; Sólido branco.

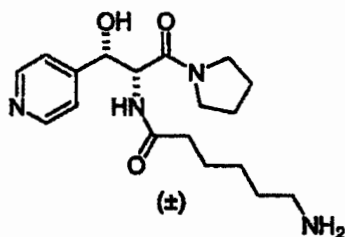
R_f: 0,20 (EtOAc:MeOH = 90: 10).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,05-1,15 (m, 2H, CH₂), 1,35-1,55 (m, 13H, 2xCH₂ + C(CH₃)₃), 1,75-1,95 (m, 4H, 2xCH₂), 2,00-2,20 (m, 2H, O=CCH₂), 3,05 (q, 2H, J= 6,7 Hz, N-CH₂), 3,20-3,35 (m, 1H, N-CH), 3,38-3,50 (m, 2H, N-CH₂),
 10 3,65- 3,75 (m, 1H, N-CH), 4,72 (bs, 1H, NH), 4,98 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 3,6 Hz), 5,08 (d, 1H, J= 3,3 Hz, OCH), 5,23 (bs, 1H, OH), 6,50 (d, 1H, J= 8,7 Hz, NH), 7,35 (d, 2H, J= 6,0 Hz, ArH), 8,58 (d, 2H, J= 4,6 Hz, J= 1,4 Hz, ArH). MS-ESI m/z (% rel. Int.): 449,2 ([MH]⁺, 30), 349,2 (100). HPLC: Método A, detecção a 254 nm, Composto 237 TR = 4,03 minutos, área de pico de
 15 99,9%.

Preparação de 6-amino-N-((±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)hexanamida Composto 238.

A uma solução de 5-((±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)- 3-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamoi)pentilcarbamatato de *tert*-butila Composto
 20 237 (81 mg, 0,181 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL) foi adicionado TFA (2 mL) a 0°C e agitado durante 2 horas a 0°C. Todos os voláteis foram evaporados para fornecer um resíduo que foi tratado com uma suspensão Amberlite-400 (OH⁻) em MeOH. Após filtragem, o filtrado foi evaporado e o produto foi isolado por
 25 cromatografia de coluna (SiO₂) com CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 10:5:0,4 para fornecer 6-amino-N-((±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(pirrolidin-1-

il)propan-2-il)hexanamida Composto 238 (40 mg, 64% de produção) como um sólido branco .



Composto 238

PM: 448,6; Produção: 64%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 134,4.

5 R_f: 0,30 (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 10:5:0,4).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,12-1,30 (m, 2H, CH₂), 1,30-1,50(m, 2H, CH₂), 1,50-1,65

(m, 2H, CH₂), 1,65-1,95 (m, 4H, CH₂), 2,10-2,30 (m, 2H, CH₂), 2,55-2,70 (t, 2H, J = 6,9 Hz, CH₂), 3,10 -3,20 (m, 2H, CH₂), 3,28-3,50 (m, 2H, CH₂), 3,60-10 3,70 (m, 1H, CH), 4,95 (dd, 1H, J = 5,1 Hz, J= 8,4Hz, O-CH), 5,02 (d, 1H, J = 5,0 Hz, OH), 7,11 Hz (d, J= 8,48 Hz, 1H, ArH), 7,35 (dd, 2H, /= 4,4 Hz, J = 1,5 Hz, ArH), 8,55 (dd, J= 1,5 Hz, J= 4,6 Hz, 2H, ArH).

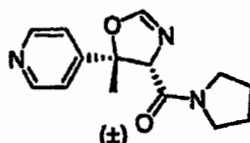
¹³C NMR (CDCl₃, δ): 24,0, 25,1, 25,8, 25,9, 32,5, 35,8, 41,7, 46,0, 46,9, 55,6, 72,6, 121,3 (2xC), 149,2, 149,5 (2xC), 168,9, 173,7.

15 Preparação de diidrocloridrato (±)-eritro-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona Composto 239.

(±)-cis-(5-Metil-5-piridin-4-il-4,5-diidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona
EBE 06180.

A uma solução agitada de KOH (223 mg, 39,7 mmols) em MeOH
20 foi adicionado 4-acetilpiridina (478 mg, 39,7 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (500 mg, 3,2 mmols). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas a 0°C e em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc e H₂O. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para fornecer como um óleo amarelo que
25 foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂) com 20% [v/v] MeOH em EtOAc para fornecer cis- e trans-(±)-(5-metil-5-piridin-4-il-4,5-diidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona. A mistura foi também purificada por cromatografia

de coluna (SiO_2) empregando-se um gradiente de 2% a 5% [v/v] de MeOH [v/v] em CH_2Cl_2 para obter o *cis*-($\pm$)-(5-metil-5-piridin-4-il-4,5-diidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona puro EBE 06180 (122 mg, 51% de produção) como um sólido branco.



5

EBE 06180

PM: 259,3; Produção: 51%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 140,9.

R_f : 0,30 (EtOAc:MeOH = 80:20).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,45-1,75 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1,81 (s, 3H, CH_3), 2,75-2,90 (m, 1H, N- CH_2), 3,10-3,22 (m, 1H, N- CH_2), 3,30-3,40 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz, N- CH_2), 4,83 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, NCH), 7,22 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, N=CH), 7,27 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, Ar), 8,57 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz, ArH).

10

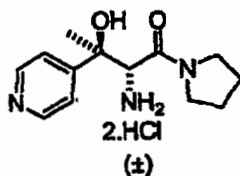
^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 23,6, 26,0, 27,9, 46,0, 46,5, 77,8, 87,2, 120,2, 148,9, 149,6 ($2\times\text{C}$), 155,6 ($2\times\text{C}$), 165,4.

15

Diidrocloridrato de ($\pm$)-*eritro*-2-Amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona Composto 239.

20

A uma solução de *cis*-($\pm$)-(5-metil-5-piridin-4-il-4,5-diidro-oxazol-4-il)-pirrolidin-1-il-metanona EBE 06180 (50 mg, 0,19 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado uma solução de 1 N de HCl (1 mL) e a mistura de reação foi aquecida a 60°C durante 2 horas. Todos os voláteis foram evaporados para fornecer diidrocloridrato de ($\pm$)-*eritro*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)butan-1-ona Composto 239 (54 mg, 87% de produção) como um sólido branco .



Composto 239

25

PM: 322,23; Produção: 87%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$): 140,9.

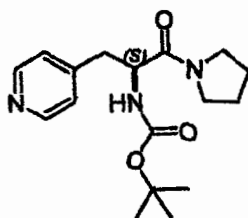
R_f : 0,1 (EtOAc:MeOH = 80:20, base livre).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,85-2,05 (m, 7H, $\text{CH}_3 + 2\times\text{CH}_2$), 3,35-3,65 (m, 4H, $2\times\text{N-CH}_2$), 4,61 (s, 1H, O-CH), 8,23 (d, 2H, $J = 4,5$ Hz, ArH), 8,89 (d, 2H, $J = 4,3$ Hz, ArH).

Preparação de diidrocloridrato de (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 240.

(S)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butila EBE 06190.

A uma solução de N-Boc-(26)-3-(piridin-4-il)alanine (500 mg, 1,9 mmol) em THF (12 mL) foi adicionado N-metilmorfolina (200 μL , 1,9 mmol) e a solução foi agitada durante 5 minutos, resfriada a -15°C e tratada em gotas com cloroformiato de isobutila (249 μL , 1,9 mmol). A mistura foi agitada durante 10 minutos e pirrolidina (1,08 g, 15,2 mmols) foi adicionada e deixada aquecer para 25°C com agitação durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre EtOAc e NaH_2PO_4 pH = 7,2. A camada aquosa foi descartada e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2) com um gradiente de 0% a 10% [v/v] MeOH em EtOAc para fornecer (5)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butila EBE 06190 (167 mg, 28% de produção) como um sólido branco .



EBE 06190

PM: 319,4; Produção: 28%; Sólido branco ; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 130,0.

R_f 0,30 (EtOAc/MeOH = 90: 10).

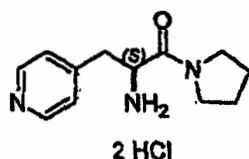
^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,65-1,90 (m, 4H, CH_2), 2,80-2,95 (m, 1H, CH), 2,95-3,05 (m, 2H, CH_2), 3,30-3,45 (m, 1H, NCH), 3,45-3,55 (m, 2H, N- CH_2), 4,60-4,75 (m, 1H, N-CH), 5,42 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, NH), 7,16 (dd, 2H, $J = 4,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, ArH), 8,51 (dd, 2H, $J = 1,5$ Hz, $J = 4,5$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ): 24,1, 25,8, 28,3 ($3\times\text{C}$), 39,1, 45,8, 46,5, 52,6, 79,9,

124,8 (2xC), 145,7, 149,8 (2°C), 155,0, 169,2.

Diidrocloreto de (S)-2-Amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona
Composto 240.

A uma solução de *tert*-butil (5)-1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-
5 1-il)propan-2-ilcarbamato EBE 06190 (100 mg, 0,313 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) a 4°C foi adicionado TFA (479 µL, 6,26 mmols) e MeOH (0,3 mL) e a reação foi agitada durante 2 horas. Todos os voláteis foram evaporados para fornecer um produto que foi tratado com uma suspensão de amberlite-400 (forma de OH⁻, 5 g) em MeOH. A suspensão foi filtrada e lavada com MeOH
10 (5x5 mL). As frações de metanol combinadas foram evaporadas sob pressão reduzida e o produto desejado foi isolado por cromatografia de coluna (SiO₂) com um gradiente de 0% a 30% [v/v] MeOH em EtOAc para fornecer (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona. O produto foi dissolvido em MeOH, resfriado a 5°C e uma solução de HCl (0,1 N) (9 mL) foi adicionada em gotas. Todos os voláteis foram evaporados para fornecer diidrocloreto de (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 240 (91 mg, 99% de produção) como um sólido branco.



Composto 240

PM: 292,21; Produção: 99%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 195,9.

20 R_f: 0,10 (EtOAc:MeOH = 90: 10, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,80-2,05 (m, 4H, CH₂), 3,30-3,40 (m, 5H, N-CH₂ + N-CH), 3,60-3,75 (m, 1H, CH), 4,72 (t, 1H, J= 7,3 Hz, CH), 8,08 (d, 2H, J = 5,4 Hz, ArH), 8,87 (d, 2H, J= 5,3 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,0, 26,9, 37,2, 47,6, 48,0, 57,2, 130,0 (2xC), 143,1
25 (2xC), 157,3, 166,6.

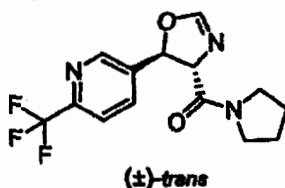
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 220,1 ([MH]⁺, 10), 203,1 (50).

Preparação de (±)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidm-1-il)propan-1-ona diidrocloreto Composto 241.

(±)-*trans*-(5-(6-(Trifluorometil)piridina-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-

il)metanona EBE 06196.

A uma solução de KOH (184 mg, 3,28 mmols) em MeOH (10 mL) a 4°C foi adicionado 6-(trifluorometil)piridina-3-carbaldeído (575 mg, 3,28 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (500 mg, 3,28 mmols). A mistura foi agitada durante 2 horas a 4°C e deixada aquecer para 25°C. Todos os voláteis foram evaporados e o produto resultante foi dividido entre salmoura e EtOAc. A camada orgânica foi separada, secada sobre Na₂SO₄, filtradas para fornecer, após evaporação do solvente (±)-*trans*-(5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06196 (801 mg, 78% de produção) como um sólido marrom pálido .

**EBE 0619**

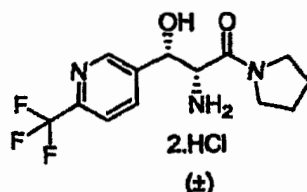
PM: 310,13; Produção: 78%; Sólido marrom pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,75-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,40-3,60 (m, 3H, 2^xN-CH₂), 3,90-4,00 (m, 1H, N-CH), 4,57 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 2,2 Hz, N-CH), 6,31 (d, 1H, J = 8,0 Hz, O-CH), 7,06 (d, 1H, J = 2,2 Hz, N=CH), 7,71 (d, 1H, J = 8,1 Hz, ArH), 7,84 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, J = 8,1 Hz, ArH), 8,70 (d, 1H, J = 1,5 Hz, ArH).

Diidrocloreto (±)-*treo*-2-Amino-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 241.

A uma solução de (±)-*trans*-(5-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona EBE 06196 (400 mg, 1,28 mmol) em MeOH (2 mL) foi adicionado HCl (37%) (10 mL) e a mistura foi aquecida a 60°C durante 2 horas com agitação contínua. Após evaporação, o sólido branco resultante foi tratado com uma suspensão de amberlite-400 (forma de OH⁻) em MeOH. A suspensão foi filtrada e lavada com MeOH (5x5 mL). A fração de metanol combinada foi evaporada sob pressão reduzida e o produto desejado foi isolado por cromatografia de coluna (SiO₂) com um gradiente de 0% a 8% [v/v] MeOH em EtOAc para obter (±)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluo-

rometil)piridina-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (287 mg). A uma solução ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (209 mg, 0,69 mmol) em MeOH (2 mL) a 4°C e HCl tratado a 37% (10 mL). Todos os voláteis foram evaporados para fornecer ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-3-hidróxi-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona diidrocloridrato Composto 241 como um sólido branco (269 mg, 74% de produção).



Composto 241

PM: 376,2; Produção: 74%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 190,0.

10 R_f: 0,3 (EtOAc:MeOH = 92:8, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,40-1,70 (m, 2H, N-CH₂), 2,35-2,50 (m, 1H, N-CH₂), 3,35-3,45 (m, 2H, N-CH₂), 4,32 (d, 1H, J = 8,3 Hz, N-CH), 5,11 (d, 1H, J = 8,2 Hz, O-CH), 7,88 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 8,16 (d, 1H, J = 8,0 Hz, ArH), 8,73 (s, 1H, ArH).

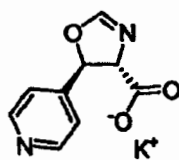
15 ¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,8, 26,6, 47,4, 47,9, 58,7, 71,3, 121,7, 122,9 (d, 1C, J = 273,2 Hz, CF₃), 137,9, 140,3, 149,0, 149,7, 165,8.

Preparação de diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 242.

Diidrocloridrato de ácido ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propanóico

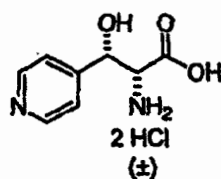
20 EBE 10038B.

A uma solução agitada de KOH (2,57 g, 35,4 mmols) em MeOH (35 mL) a 0°C foi adicionado 4-piridinacarboxaldeído (3,80 g, 35,4 mmols) e *tert*-butilisociano acetato (5 g, 35,4 mmols). A solução foi agitada durante 3 horas a 0°C e concentrada para obter o intermediário *trans*-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato como um sólido amarelo pálido EBE 10038 A.

**EBE 10038A**

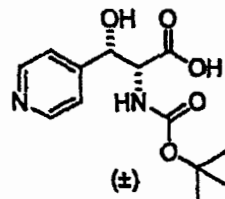
^1H -RMN (CD_3OD , δ): 4,29 (dd, 1H, $J = 1,7$ Hz, $J = 7,6$ Hz, N-CH), 5,67 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, O-CH), 7,29 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, N=CH), 7,46 (d, 2H, $J = \text{A.I}$ Hz, ArH), 8,55 (dd, 2H, $J = 1,7$ Hz, $J = 4,4$ Hz, ArH).

- O sólido EBE 10038A foi dissolvido em MeOH (100 mL), agitado 5 minutos a 0°C e tratado com HCl (12 N) (10,5 mL). A reação foi aquecida a 60°C durante 2 horas, resfriada até 4°C para formar um precipitado que foi filtrado. O filtrado foi evaporado e sec para obter diidrocloridrato de ácido ($\pm$)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3- (piridin-4-il)propanóico EBE 10038B com 20% de isômero ($\pm$)-*eritro* (9 g, 99% de produção bruta) como um sólido bege pálido.

**EBE 10038B**

- PM: 255,10; Produção: 99%; Sólido bege pálido.
- ^1H -RMN (CD_3OD , δ): 3,94 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, N-CH), 4,61 (t, 1H, $J = 3,0$ Hz, O-CH), 8,31 (d, 2H, ArH), 8,95 (m, 2H, ArH). Apenas a fórmula e a descrição de ^1H - NMR de isômero *treo* maior são mostradas.
- MS-ESI m/z (% rel. Int.): 183,1 ($[\text{MH}]^+$, 5).
- Ácido ($\pm$)-*treo*-N-Boc-2-amino-3-(piridin-4-il)-3-hidróxi-propionico EBE 10040.
- Uma solução de di-*terc*-butildicarbonato (9,28 g, 42,5 mmols) em dioxano (40 mL) foi adicionada a uma solução gelada pré-misturada de diidrocloridrato de ácido ($\pm$)-*treo*-2-amino-3- hidróxi-3-(piridin-4-il)propanóico EBE 10038B (9,01 g, 35,4 mmols) em uma solução de 1 N de NaOH (145 mL). A mistura bifásica foi agitada a 5°C durante 30 minutos e deixada aquecer à temperatura ambiente durante 3,5 horas, concentrada, resfriada em um banho de gelo, acidificada para pH 4-5 e extraída com n-butanol. Os extratos combinados foram secs sobre Na_2SO_4 e filtrados para fornecer ácido

(±)-*treo*-N-Boc-2-amino-3-(piridin-4-il)-3-hidróxi-propiónico EBE 10040
(3,34g, 33% de produção) como um sólido amarelo pálido.



EBE 10040

PM: 282,2; Produção: 33%; Sólido amarelo pálido.

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ): 1,24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4,32 (d, 1H, J= 9,4 Hz, N-CH),
5 5,13 (s, 1H, O-CH), 6,35 (d, 1H, J= 9,4 Hz, NH), 7,37 (d, 2H, J= 3,8 Hz,
ArH), 8,48 (d, 2H, J= 3,6 Hz), 2 OH não observado.

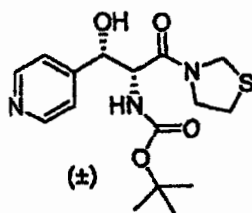
¹³C-RMN (DMSO-d₆, δ): 27,9 (3xC), 59,0, 71,3, 78,2, 121,4, 122,8, 148,9,
150,3, 151,0, 155,2, 171,6.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 283,2 ([MH]⁺, 10).

10 HPLC: Método A, detecção a 254 nm, EBE 10040 TR = 3,17 minutos, área
de pico de
de 95,9%.

(±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(tiazolidin-3-il)propan-2-ilcarbamato
de *tert*-butila EBE 10042.

15 A uma solução de ácido (±)-*treo*-N-Boc-2-amino-3-(piridin-4-il)-3-
hidróxi- propiónico EBE 10040 (500 mg, 1,77 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) a
0°C foi adicionado trietilamina (253 µL, 3,54 mmols), hidroxibenzotriazol (239
mg, 1,77 mmol), cloridrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbo-diimida (EDCI)
(340 mg, 1,77 mmol) e tiazolidina (140 µL, 1,77 mmol). A mistura de reação
20 foi agitada durante 2 horas a 0°C, deixada aquecer para temperatura ambi-
ente, agitada durante 16 horas e diluída em CH₂Cl₂ (90 mL). A mistura foi
lavada com salmoura (3x10 mL), 1 N NaOH (3x 10 mL), secada sobre
Na₂SO₄, filtrada para fornecer um óleo bruto que foi purificado empregando-
se cromatografia de coluna (SiO₂) com um gradiente de 3% a 4% MeOH em
25 CH₂Cl₂. Após evaporação (±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(tiazolidin-
3-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butila EBE 10042 (200 mg, 32% de produ-
ção) foi obtido como um óleo amarelo.



EBE 10042

PM: 353,4; Produção: 32%; Óleo amarelo.

R_f: 0,2 (CH₂Cl₂:MeOH = 97:3).

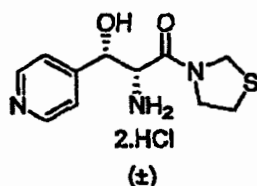
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,29 (s, 9H, (CH₃)₃), 2,90 - 3,05 (m, 2H, S-CH₂), 3,60-3,95 (m, 2H, N-CH₂), 4,40-4,72 (m, 3H, N-CH + S-CH₂-N), 5,10-5,15 (m, 1H, OCH), 5,68 (m, 1H, NH), 7,34 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), 8,53 (d, 2H, J = 6,0 Hz, ArH), OH não observado.

¹³C-RMN (CDCl₃, δ), rotâmero menor em parênteses: 28,1 (29,2) [3xC], 31,1, (48,5) 48,7, 49,0 (49,1), (56,4) 56,7, 72,3, 80,5, 121,4 [2xC], 148,7, 149,4 [2xC], 155,5, (169,0) 169,2, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 354,2 ([MH]⁺, 20).

HPLC: Método A, detecção a 254 nm, EBE 10042 TR = 3,87 minutos, área de pico de 98,1%.

Diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 242.

A uma solução de (±)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-(piridin-4-il)-3-(tiazolidin-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butila EBE 10042 (150 mg, 424 mg) em MeOH (10 mL) a 4°C foi adicionado uma solução de 1 N de HCl em MeOH (12 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. Todos os voláteis foram evaporados para fornecer um resíduo oleoso que foi dissolvido em MeOH e tratado com EtOAc para formar um precipitado. Os voláteis foram evaporados para fornecer diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(tiazolidin-3-il)-3-(piridina-4-il)propan-1-ona Composto 242 (135 mg, 98% de produção) como um sólido amarelo pálido.



Composto 242

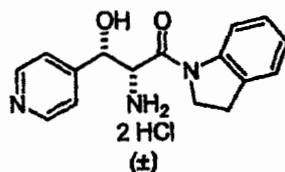
PM: 326,24; Produção: 98%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): 210,6.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 2,90-3,15 (m, 2H, S-CH₂), 3,55-3,90 (m, 1H, N-CH), 4,00-4,15 (m, 1H, N-CH), 4,18-4,53 (m, 1H, N-CH), 4,62-4,78 (m, 2H, N-CH₂-S), 5,38-5,49 (m, 1H, O-CH), 8,25 (d, 2H, J = 5,7 Hz, 2H, ArH), 8,94 (d, 2H, J = 5,7 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ), rotâmetro menor em parênteses: (29,9) 31,8, 34,8, (51,1) 52,1, (57,8) 58,2, 71,0 (71,3), 126,8 [2xC], 143,2 [2xC], 161,4, (164,8) 165,2, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 254,2 ([MH]⁺, 15).

10 Preparação de diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 243.

A uma solução de *trans*-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de potássio EBE 10038A (500 mg, 2,60 mmols) em CH₂Cl₂ (13 mL) foram adicionados HOBt (352 mg, 2,60 mmols), EDCI (499 mg, 2,60 mmols) e indolina (292 mL, 2,60 mmols). A mistura de reação foi agitada 2 horas a 0°C, deixada aquecer para TA e agitada durante 16 horas. A mistura de reação foi diluída em CH₂Cl₂ (100 mL), lavada com salmoura (3x25 mL), NaOH em (3x25 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada para fornecer, após evaporação *trans*-(4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)(1H-indol-1-il)metanona SLA 09182 (533 mg, 70% de produção) como um óleo marrom pálido. A uma solução de SLA 09182 (533 mg, 2,6 mmols) em MeOH (12 mL) foi adicionado uma solução de HCl 37% (880 µL). A reação foi agitada durante 3 horas a 50°C e concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante foi dissolvido em MeOH e tratado com amberlite (forma OH⁻), filtrado para fornecer, após evaporação, um resíduo que foi purificado empregando-se cromatografia de sílica-gel com um gradiente de MeOH 0% - 10% em CH₂Cl₂ para produzir (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona. O sal cloridrato foi formado por tratamento com uma solução de 1M de HCl em MeOH (3,2 mL) para fornecer, após evaporação, diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-1-(indolin-1-il)-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 243 (149 mg, 16% de produção) como um sólido branco.



Composto 243

PM: 356,25; Produção: 16%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 202,5.

R_f: 0,30 (CH₂Cl₂: MeOH = 90:10, base livre).

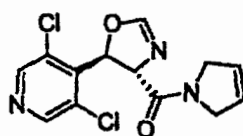
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,65-3,80 (m, 1H, N-CH₂), 4,15-4,28 (m, 1H, CH₂),
 5 3,65-3,80 (m, 1H, CH₂), 4,15-4,30 (m, 1H, N-CH₂), 4,64 (d, 1H, J= 5,4 Hz, N-CH), 5,45 (d, 1H, J= 5,3 Hz, O-CH), 6,70 (t, 1H, J= 7,4 Hz, ArH), 7,12 (dd, 2H, J= 7,7 Hz, ArH), 8,07 (d, 1H, J= 7,9 Hz, ArH), 8,15 (d, 2H, J= 6,2 Hz, ArH), 8,79 (d, 2H, J= 6,2 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 28,9, 30,8, 58,4, 71,1, 118,5, 126,1, 126,4, 126,5
 10 (2xC), 128,4, 133,6, 142,9, 143,6 (2xC), 161,0, 164,7, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 284,2 ([MH]⁺, 10).

Preparação de diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Composto 245.

trans-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 09022.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,315 g, 5,62 mmols) em metanol (70 mL) foi adicionada uma mistura de 3,5-dicloropiridin-4-carbaldeído (0,989 mg, 5,62 mmols) e 2-isociano-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)etanona SLA 07178 (0,696 g, 5,11 mmols). A solução foi agitada 2 horas
 20 com resfriamento continuado e em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc (50 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi combinada com extratos de EtOAc adicionais (3x50 mL), lavada com salmoura (70 mL) e secada com MgSO₄, filtrada e evaporada para obter um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna (florisil, EtOAc/ciclohexano = 80:20)
 25 para obter, após evaporação *trans*-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 09022 (1,267 g, 80% de produção) como um sólido amarelo pálido.



(±)-trans

SLA 09022

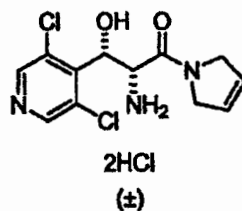
PM: 312,15; Produção: 80%; Sólido amarelo pálido.

R_f: 0,15 (EtOAc: cicloexano = 80:20).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 4,30-4,32 (m, 3H, 1,5xCH₂), 4,77-4,83 (m, 1H, 0,5xCH₂), 4,86 (dd, 1H, *I*= 2,2 Hz, *J*= 8,8 Hz, CH-N), 5,84-5,88 (m, 2H, CH=CH), 6,86 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz, CH-O), 6,96 (d, 1H, *J*= 2,2 Hz, O-CH=N), 8,52 (s, 2H, ArH).
¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 52,1, 52,6, 59,2, 75,1, 123,9, 124,4, 131,5, 139,5, 147,6, 148,3, 151,0, 153,9, 164,3.

Diidrocloridrato de (±)-*trans*-2-amino-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona Composto 245.

10 A uma solução agitada de *trans*-(5-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4,5-diidro-oxazol-4-il)(2H-pirrol-1(5H)-il)metanona SLA 09022 (1,26 g, 4,04 mmols) em metanol (20 mL) foi adicionado... A mistura de reação foi agitada durante 3 horas a T... O óleo amarelo resultante foi coevaporado duas vezes... e triturado com EtOAc para
 15 obter após filtração e secagem... acuo diidrocloridrato de (±)-*trans*-2-amino-3-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3-hidróxi-1-(2H-pirrol-1(5H)-il)propan-1-ona (1,13 g, 75% de produção) como um sólido amarelo pálido.



Composto 245

PM: 375,16; Produção: 75%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C):
 20 176,5.

R_f: 0,15 (CH₂Cl₂: MeOH = 90:10, base livre).

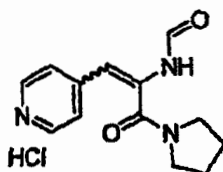
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 3,30-3,32 (m, 1H, 0,5xCH₂), 3,90-3,97 (m, 1H, 0,5xCH₂), 4,25-4,37 (m, 2H, CH₂), 4,76 (d, 1H, *J*= 10,3 Hz, N-CH), 5,60-5,65

(m, 1H, =CH), 5,70 (d, 1H, J= 10,3 Hz, O-CH) 5,78-5,82 (m, 1H, =CH), 8,57 (s, 2H, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 56,6, 56,7, 57,3, 72,4, 128,0, 128,9, 136,3(2C), 145,8, 152,5(2C), 168,1.

5 Preparação de cloridrato de N-(1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-pirrolidin-1-il)prop-2-en-2-il)formamida (mistura dos isômeros *cis:trans*) Composto 246.

A uma solução agitada de trifetilfosfina (200 mg, 0,76 mmol) em 5 mL de CH_3CN foram adicionados a 20°C dietilazodicarbonato (120 μL , 0,76 mmol), Et_3N (55 μL , 0,38 mmol) e cloridrato de N-(($\pm$)-*treo*-1-hidróxi-3-oxo-1-
10 (piridin-4-il)-3- (pirrolidin-1-il)propan-2-il)formamida Composto 216 (115 mg, 0,38 mmol). A mistura foi agitada 2 horas a 70°C, em seguida o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (Si-O_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ = 9: 1) para fornecer N-(1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop- 2-en-2-il)formamida TTA 08074A (80 mg, 43% de produção). Trata-
15 mento de HCl, em EtOAc com HCl a 0,4 N em éter de dietila (1 mL, 0,4 mmol) forneceu, após evaporação e secagem cloridrato de N-(1-oxo-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-2- il)formamida (mistura dos isômeros *trans: cis*) Composto 246 (60 mg, 28% de produção) como um produto pastoso amarelo pálido.



20

mistura *cis:trans*

Composto 246

PM: 281,74; Produção: 28%; Produto Pastoso Amarelo Pálido.

R_f : 0,24 ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ = 9:1).

^1H -RMN (CD_3OD , δ): 1,80-2,05 (bs, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3,25-3,45 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$),
25 3,55-3,70 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6,87 (s, 1H, CH), 7,82 (d, 2H, J= 5,0 Hz, ArH), 8,31 (s, 1H, HC=O), 8,65 (d, 2H, J= 5,0 Hz, ArH).

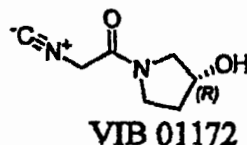
^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 25,1, 26,5, 47,1, 48,9, 109,0, 125,6 ($2\times\text{C}$), 127,7, 142,2 ($2\times\text{C}$), 142,6, 154,9, 161,6.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 246,1 ([MH]⁺, 5), 175,1 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 246 TR = 1,90 minutos, área de pico de 95,0%.

Preparação de diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3- hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 247.
1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01172.

A isocianoacetato de metila agitado e resfriado (0°C) (96% de grau técnico, 1,7 g, 17,21 mmols) foi lentamente adicionado (R)-(+)-3-pirrolidinol (1,5 g, 17,21 mmols) e MeOH (5 mL). A mistura foi agitada durante 3 horas em TA e concentrada. Salmoura foi adicionada (30 mL) e a mistura foi extraída com EtOAc (3x50 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada para obter 1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona bruta VIB 01172 (1,3 g, 49% de produção) como um sólido amarelo.



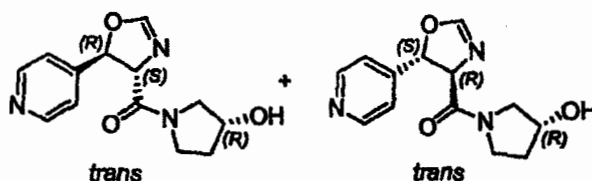
PM: 154,17; Produção: 49%; Sólido amarelo; Ponto de fusão (°C) = 55,9.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,95-2,20 (m, 2H, CH₂), 2,60-2,82 (m, 1H, OH), 3,30-3,68 (m, 4H, 2xCH₂), 4,20-4,36 (m, 2H, CH₂), 4,49-4,65 (m, 1H, CH-O). MS-ESI m/z (% rel. Int.): 155,1 ([MH]⁺, 90).

trans-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01174.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de KOH (0,40 g, 7,13 mmols) em MeOH (8 mL) foram adicionados sucessivamente piridina-4-carbaldeído (0,84 g, 7,84 mmols) e 1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01172 (1,10 g, 7,13 mmols). A mistura foi agitada a 0°C a TA durante 24 horas. Após a evaporação de MeOH, a mistura foi dividida entre EtOAc (50 mL) e H₂O (10 mL). A camada aquosa foi também extraída com EtOAc (2x50 mL). As frações de EtOAc foram combinadas, lavadas duas vezes com salmoura (2x10 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. Após evaporação e secagem *trans*-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01174 (490 mg,

mistura diastereoisomérica em relação de 1:1, 26% de produção) foram obtidos como um sólido amarelo pálido bruto.



VIB 01174

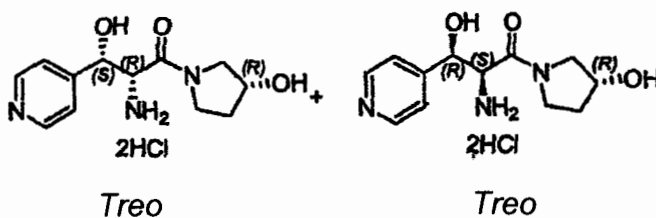
PM: 261,28; Produção: 26%; Sólido amarelo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,88-2,22 (m, 2H, CH₂), 3,50-3,80 (m, 3H, 1,5xCH₂),
 5 3,95-4,20 (m, 1H, 0,5xCH₂), 4,40-4,65 (m, 2H, CH-N & CH-O), 4,74 (s, 1H, OH), 6,18-6,22 (m, 1H, CH-O), 7,00-7,12 (m, 1H, HC=N), 7,20-7,30 (m, 2H, ArH), 8,52-8,68 (m, 2H, ArH).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 262,2 ([MH]⁺, 45), 235,2 (75), 148 (100).

10 Diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 247.

A uma solução de *trans*-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)- 4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas VIB 01174 (0,49 g, 1,87 mmol) em metanol (6,5 mL) foi adicionado ácido clorídrico 37% (575 µL). Após aquecer (50°C) a mistura durante 2 horas, a mistura de reação foi
 15 concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Após trituração com EtOAc, filtragem e secagem diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona (420 mg, mistura diastereoisomérica em relação de 1: 1, 69% de produção)
 20 foram obtidos como um sólido rosa pálido.



Composto 247

PM: 324,2; Produção: 69%; Sólido Rosa Pálido; Ponto de fusão (°C): 177,0.

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,88-2,22 (m, 2H, CH₂), 2,70-3,80 (m, 4H, 2xCH₂),

4,20-4,65 (m, 2H, CH-O & CH-N), 5,20-5,45 (m, 1H, CH-O), 8,10-8,25 (m, 2H, ArH), 8,80-9,00 (m, 2H, ArH), 2xOH & NH₂ não observado. MS-ESI m/z (% rel. Int.): 252,2 ([MH]⁺, 37), 235,1 (63), 148,0 (100).

Preparação de diidrocloridrato de (-)-*treo*-2-amino-1-((S)-3 -fluoropirrolidin-1-

5 il)-3 -hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 248 e diidrocloridrato (+)-*treo*-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 249.

Extração da base livre:

Diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-
10 3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 214 (300 mg, 0,92 mmol) foram dissolvidos em 10 mL de uma solução de Na₂CO₃ (10%) e a mistura aquosa foi em seguida saturada com NaCl. A fase aquosa foi extraída por 5 x

15 15 mL de uma mistura CH₂Cl₂:2-PrOH (9:1). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄ e evaporada para fornecer 163 mg (70%) da correspondente base livre do Composto 214.

Separação quiral analítica:

20 20 µL de uma solução de 1 mg/mL de Composto 214 foram injetados em Chiralpak AD: taxa de fluxo = 1 mL/minuto, temperatura = 25°C, fase móvel hexano:etanol = 7:3, detecção em UV 220 nm e em polarímetro, primeiro diastereoisômero eluído Composto 248 Rt1(-) = 20,94 minutos, seundo diastereoisômero eluído Rt2(+) = 24,77 minutos, k1(-) = 5,93, k2(+) = 7,20, α = 1,21 e resolução Rs = 1,21. A integração do sinal de UV fornece 42% para o primeiro diastereoisômero composto 248 e 58% para o segundo
25 Composto 249 (a resposta de UV é diferente para os dois diastereoisômeros).

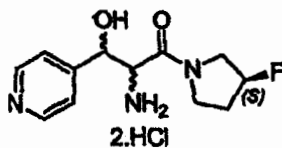
Separação quiral semipreparativa:

170 mg da base livre de Composto 214 foram dissolvidos em 6 mL de etanol, e 30 µL desta solução foram injetados a cada 9 minutos em
30 Chiralpak AD- H, taxa de fluxo = 2 mL/minuto, fase móvel hexano:etanol = 7:3, detecção em UV 220 nm. 195 injeções sucessivas foram feitas. As duas principais frações foram identificadas em UV e coletadas em dois diferentes

- frascos. O solvente foi removido em vácuo a 30°C. O sólido resultante foi dissolvido em 50 mL de CH₂Cl₂ e em seguida filtrado em uma membrana de millipore de 0,45 µm. Após evaporação de CH₂Cl₂, o sólido foi dissolvido em 50 mL de metanol e em seguida filtrado. Para a base livre do primeiro diastereoisômero, uma nova série de injeções foi necessária para remover duas impurezas visíveis em UV coletadas no mesmo frasco: nas mesmas condições cromatográficas, 30 injeções de 100 µL de uma solução de 25 mg/mL foram feitas a cada 20 minutos. Os sais Composto 248 e Composto 249 foram regenerados de acordo com o mesmo procedimento reportado para o Composto 203 e Composto 204.

Os sais regenerados Composto 248 e Composto 249 foram injetados em condições analíticas, os excessos diastereoisoméricos para o Composto 248 e Composto 249 foram determinados ser maiores do que 96%.

- 15 Diidrocloridrato de (-)-*treo*-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 248.



(-)*treo*

Composto 248

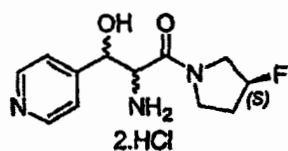
PM: 326,19; 70 mg obtido; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): bastante higroscópico.

- 20 Excesso diastereoisomérico > 96% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD).

$\alpha^{25}_D = -2,0$ (metanol, $c = 1$).

- ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,85-2,38 (m, 2H, CH₂), 2,72-4,05 (m, 4H, 2xCH₂), 4,49-4,62 (m, 1H, CHN), 5,10-5,48 (m, 2H, CH-O & CH-F), 8,11-8,25 (m, 2H, ArH), 8,82-8,98 (m, 2H, ArH).

Diidrocloridrato de (+)-*treo*-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)propan-1-ona Composto 249 .



(+) -treo

Composto 249

PM: 326,19; 85 mg obtido; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão (°C): bastante higroscópico.

- 5 Excesso diastereoisomérico > 96% medido por HPLC a 220 nm (Chiralpak AD).

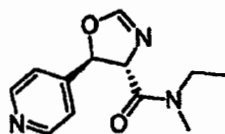
$\alpha_D^{25} = + 31,7$ (metanol, $c = 1$).

- $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , δ): 1,82-2,38 (m, $2\text{H}_3 \text{ CH}_2$), 2,90-4,00 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4,35-4,60 (m, $1\text{H}_3 \text{ CH-N}$), 5,00-5,48 (m, $2\text{H}_3 \text{ CH-O \& CH-F}$), 8,11-8,25 (m, 2H, ArH), 8,82-9,00 (m, 2H, ArH).

Preparação de diidrocloridrato de ($\pm$)-treo-2-amino-N-etil-3-hidróxi-N-metil-3-piridin-4-il-propanamida Composto 250.

trans-N-etil-4,5-diidro-N-metil-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 09190.

- 15 A uma solução de *trans*-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de potássio EBE 10038A (501 mg, 2,60 mmols) em CH_2Cl_2 (12 mL) foram adicionados HOBT (352 mg, 2,60 mmols), EDCI (500 mg, 2,60 mmols) e N-metiletanamina (223 mL, 2,60 mmols). A mistura de reação foi agitada 2 horas a 0°C, deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada
- 20 durante 16 horas. A mistura de reação foi diluída em CH_2Cl_2 (100 mL), lavada com salmoura (2×25 mL), 1 N de NaOH (2×25 mL), secada sobre MgSO_4 , filtrada para fornecer após evaporação, *trans*-N-etil-4,5-diidro-N-metil-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 09190 (144 mg, 24% de produção) como um óleo marrom pálido.



(±)-trans

SLA 09190

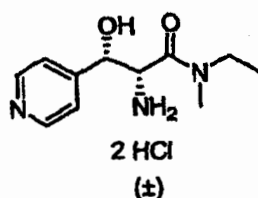
PM: 233,27; Produção: 24%; Óleo Marrom Pálido.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ): 1,15-1,30 (m, 3H, CH_3), 3,22 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 3,40-3,80 (m, 2H, N-CH_2), 4,59 (dd, 1H, $J = 2,2$ Hz, $J = 7,8$ Hz, N-CH), 6,24 (d, $J = 7,7$ Hz, OCH), 7,02 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, N=CH), 7,23 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz, ArH), 8,61 (d, 2H, $J = 4,6$ Hz, ArH).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 234,2 ($[\text{MH}]^+$, 30).

Diidrocloridrato de ($\pm$)-*treo*-2-amino-N-etil-3-hidróxi-N-metil-3-piridin-4-il-propanamida Composto 250.

A uma solução de N-etil-4,5-diidro-N-metil-5-(piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida SLA 09190 (144 mg, 0,6 mmol) em MeOH (5 mL) foi adicionado uma solução de HCl a 37% (240 μL). A reação foi agitada durante 3 horas a 50°C e concentrada sob pressão reduzida. O produto resultante foi dissolvido em MeOH e tratado com amberlite (forma de OH^-), filtrado para fornecer após evaporação, um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , com um gradiente de MeOH a 10% em CH_2Cl_2) para produzir 2-amino-N-etil-3-hidróxi-N-metil-3-piridin-4-il-propionamida. O sal cloridrato foi formado pelo tratamento desta base livre com uma solução de HCl a 1 M em MeOH (1 mL) para fornecer após evaporação, diidrocloridrato de 2-amino-N-etil-3-hidróxi-N-metil-3-piridin-4-il-propanamida Composto 250 como um sólido amarelo pálido (80 mg, 44% de produção).



Composto 250

PM: 296,19; Produção: 44%; Sólido amarelo pálido; Ponto de fusão ($^\circ\text{C}$): 114,7

R_f : 0,30 (CH_2Cl_2 :MeOH = 90:10, base livre).

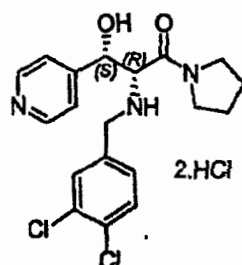
^1H -RMN (CD_3OD , δ): 0,96-1,10 (m, 3H, CH_3), 2,81 (s, 1,8H maior rotâmero, $0,6 \times \text{CH}_3$), 2,88 (s, 1,2H menor rotâmero, $0,4 \times \text{CH}_3$), 3,18-3,55 (m, 2H, CH_2), 4,66 (d, 0,4H menor rotâmero, $J = 6,6$ Hz, $0,4 \times \text{N-CH}$), 4,69 (d, 0,6H maior rotâmero, $J = 6,3$ Hz, $0,6 \times \text{N-CH}$), 5,24 (d, 0,4H menor rotâmero, $J = 6,9$ Hz,

0,4xO-CH), 5,27 (d, 0,6H maior rotâmero, $J = 6,3$ Hz, 0,6xO-CH), 8,08 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz, ArH), 8,86 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz, ArH).

^{13}C -RMN (CD_3OD , δ): 12,0, (13,6), (33,4), 35,3, 44,5, (45,6), 56,1, (56,2), 71,6, (72,1), 126,2 (2xC), 144,5, 144,6, 159,6, 166,5. () Menor rotâmero em parênteses.

Preparação de Diidrocloridrato de (2R,3S)-2-(3,4-diclorobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 251.

A uma solução de diidrocloridrato de (-)-(2R,3S)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 203 (175 mg, 0,57 mmol) e Et_3N (175 μL , 1,25 mmols) em MeOH (5 mL) em um frasco de base redonda de 50 mL equipado com um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado lentamente em TR 3,4-diclorobenzaldeído (112 mg, 0,63 mmol). A mistura de reação foi agitada em TA durante 20 horas. Em seguida AcOH (65 μL , 1,15 mmol) e NaBH_3CN (50 mg, 0,74 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em TA durante mais 15 horas. MeOH foi evaporado e EtOAc (100 mL) foi adicionado. A fase orgânica foi lavada com uma mistura de carbonato de sódio saturado (5 mL) e salmoura (20 mL), em seguida com salmoura (10 mL) e secada sobre MgSO_4 , filtrada e evaporada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , eluente EtOAc:MeOH = 95:5) para fornecer um óleo (-)-(2R,3S)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona (182 mg, 81% de produção). Esta base livre (182 mg, 0,46 mmol) foi dissolvida em MeOH (2 mL) a 4°C e uma solução de HCl a 0,1 N em isopropanol (10,2 mL, 1,01 mmol) foi adicionada. Após evaporação a 30°C , uma mistura de EtOAc:MeOH = 95:5 foi adicionada para produzir, após evaporação e secagem, diidrocloridrato de (2R,3S)-2-(3,4-diclorobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 251 como um sólido branco (208 mg, 78% de produção).



Composto 251

PM: 467,22; Produção: 78%; Sólido branco; Ponto de fusão (°C): 195,1

R_f: 0,22 (EtOAc:MeOH = 95:5, base livre).

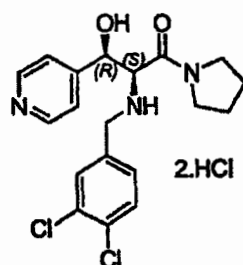
¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,55-1,77 (m, 4H, 2xCH₂), 2,46-2,53 (m, 1H, 0,5xN-CH₂), 3,20-3,30 (m, 3H, 1,5xN-CH₂), 4,25 (d, 1H, J = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂), 4,38 (d, 1H, J = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂), 4,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz, N-CH), 5,33 (d, 1H, J = 7,7 Hz, O-CH), 7,48 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 1,7 Hz, ArH), 7,62 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 1,2 Hz, ArH), 7,74 (s, 1H, ArH), 8,15 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH), 8,91 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,6, 47,6, 48,2, 50,4, 64,0, 72,2, 126,8 (2xC), 131,7, 132,2, 132,3, 133,8, 133,9, 135,1, 143,5 (2xC), 160,6, 163,8, MS-ESI m/z (% rel. Int.): 394,1/396,1/398,1 ([MH]⁺, 60/45/10), 219,2 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 251 TR = 3,83 minutos, área de pico de de 99,5%.

Preparação de diidrocloridrato de (2S,3R)-2-(3,4-diclorobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 252.

A mesma experiência como para o Composto 251, a preparação iniciando de diidrocloridrato de (+)-(2S,3R)-2-amino-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 204 (175 mg, 0,57 mmol). Após purificação por cromatografia de coluna (2S,3R)-2-(3,4-diclorobenzilamino)-3-hidróxi-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona foi obtido (187 mg, 83% de produção). Esta base livre (187 mg, 0,47 mmol) foi dissolvida em MeOH (2 mL) a 4°C e uma solução de HCl a 0,1 N em isopropanol (10,4 mL, 1,04 mmol) foi adicionada. Após evaporação a 30°C, uma mistura de EtOAc:MeOH = 95:5 foi adicionada para produzir, após evaporação e secagem, o Composto 252 como um sólido (212 mg, 80% de produção).



Composto 252

PM: 467,22; Produção: 80%; Sólido branco ; Ponto de fusão (°C): 187,5

R_f: 0,22 (EtOAc:MeOH = 95:5, base livre).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,55-1,77 (m, 4H, 2xCH₂), 2,46-2,53 (m, 1H, 0,5xN-CH₂), 3,20-3,30 (m, 3H, 1,5xN-CH₂), 4,25 (dd, 1H, J = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂),
 5 4,40 (d, 1H, J = 13,3 Hz, 0,5xN-CH₂), 4,52 (d, 1H, J = 7,7 Hz, N-CH), 5,33 (d, 1H, J = 7,4 Hz, O-CH), 7,48 (d, 1H, J = 8,3 Hz, ArH), 7,62 (dd, 1H, J = 8,3 Hz, J = 0,8 Hz, ArH), 7,74 (s, 1H, ArH), 8,15 (d, 2H, J = 5,7 Hz, ArH) 8,91 (d, 2H, J = 5,7 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,7, 26,6, 47,6, 48,2, 50,4, 64,0, 72,3, 126,8 (2xC),
 10 131,7, 132,2, 132,3, 133,8, 133,9, 135,1, 143,5 (2xC), 160,6, 163,8.

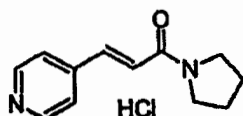
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 394,1/396,1/398,1 ([MH]⁺, 60/45/10), 219,2 (100).

HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 252 TR = 3,83 minutos, área de pico de de 99,5%.

Preparação de cloridrato de (E)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona Composto 253.
 15

A uma solução de ácido 3-(4-piridinil)acrílico (1,01 g, 6,77 mmols) em CHCl₃ (20 mL) em um frasco de base redonda de 100 mL equipado com um agitador magnético e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1-hidroxibenzotriazol (1,11 g, 8,21 mmol). A mistura de reação foi agitada
 20 em TA durante 10 minutos. Em seguida 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,56 g, 8,15 mmols) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 4°C durante 10 minutos. Em seguida pirrolidina (1,11 mL, 18,3 mmols) foi adicionada lentamente e a mistura de reação foi agitada durante 15 horas a +4°C para TA. Diclorometano (200 mL) foi adicionado e a fase
 25 orgânica foi lavada com salmoura (100 mL), uma solução de NaOH a 0,5 N (100 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, fil-

trada, e evaporada para obter (*E*)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (1,30 g, 94% de produção). Esta base livre (1,3 g, 6,40 mmols) foi dissolvida em MeOH (10 mL) a 4°C e uma solução de HCl a 0,1 N em isopropanol (79 mL, 7,9 mmols) foi adicionada. Após evaporação a 30°C e secagem, cloridrato de (*E*)-3-(piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona Composto 253 foi obtido como um sólido bege (1,40 g, 87% de produção).



composto 253

PM: 238,71; Produção: 87%; Sólido Bege; Ponto de fusão (°C): 229,4

R_f: 0,35 (EtOAc: MeOH = 95:5, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,92-2,10 (m, 4H, 2xCH₂), 3,56 (t, 2H, J = 6,7 Hz, N-CH₂), 3,80 (t, 2H, J = 6,7 Hz, N-CH₂), 7,59 (d, 1H, J = 15,6 Hz, CH=C), 7,68 (d, 1H, J = 15,6 Hz, CH=C), 8,35 (d, 2H, J = 5,7 Hz, ArH) 8,86 (d, 2H, J = 5,6 Hz, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 25,2, 27,0, 47,6, 48,2, 126,7 (2xC), 131,9, 136,5, 143,1 (2xC), 154,5, 164,6.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 203,2 ([MH]⁺, 100).

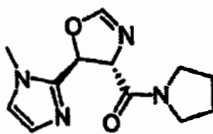
HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, Composto 253 TR = 3,18 minutos, área de pico de 99,5%.

Preparação de diidrocloridrato de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 254.

trans-(4,5-diidro-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona LPO 01190B.

A uma solução agitada e resfriada (0°C) de hidróxido de potássio (0,33 g, 5,0 mmols) em MeOH (6 mL) foi adicionado uma mistura de carboxaldeído de 1-metil-2-imidazol (0,56 g, 5,0 mmols) e 2-isociano-1-(pirrolidin-1-il)etanona BLE 04098 (0,70 g, 5,0 mmols). A solução foi agitada 3 horas a 4°C e em seguida concentrada. O resíduo foi dividido entre EtOAc (100 mL) e água (20 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL) e secada sobre MgSO₄, filtrada e evaporada. Concentração forneceu um produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna (florisil, EtOAc:MeOH =

95:5 a 90:10) para produzir, após evaporação e secagem, *trans*-(4,5-diidro-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona LPO 01190B (0,32 g, 25% de produção) como um óleo marrom.



(±)-*trans*

LPO 01190B

PM: 248,28; Produção: 25%; Óleo Marrom.

5 R_f: 0,30 (EtOAc:MeOH = 9:1, base livre).

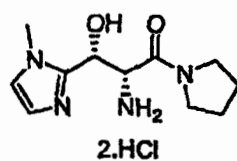
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,94-2,12 (m, 4H, 2xCH₂), 3,50 (t, 2H, J = 6,5 Hz, N-CH₂), 3,69-4,13 (m, 5H, N-CH₂, N-CH₃), 5,68 (dd, 1H, J = 7,7 Hz, J = 2,3 Hz, CH-N), 6,19 (d, 1H, J = 7,7 Hz, CH-O), 6,82 (d, 1H, J = 2,2 Hz, CH=N), 6,94 (d, 1H, J = 1,1 Hz, ArH), 7,00 (d, 1H, J = 1,1 Hz, ArH).

10 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,2, 26,0, 32,9, 46,4, 46,7, 71,2, 72,7, 123,0, 127,9, 143,7, 153,7, 166,6.

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 267,3 ([MH+18]⁺, 10), 196,2 (100). HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, LPO 01190B TR = 3,92 minutos, área de pico de 99,5%.

15 Diidrocloreto de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 254.

Uma solução de *trans*-(4,5-diidro-5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)oxazol-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona LPO 01190B (320 mg, 1,29 mmol) e HCl a 37% (0,4 mL, 13 mmols) em MeOH (6 mL) foi agitada a 50°C durante
20 3 horas em um frasco de base redonda de 50 mL. O solvente foi evaporado e o produto foi precipitado por uma mistura de MeOH:EtOAc:Et₂O = 3:12:5 (20 mL). Os solventes foram evaporados a 30°C para fornecer, após evaporação e secagem, diidrocloreto de (±)-*treo*-2-amino-3-hidróxi-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona Composto 254 como um sólido
25 do amarelo pálido (305 mg, 76% de produção).



(±)-treo

composto 254

PM: 311,21; Produção: 76%; Sólido Amarelo Pálido; Ponto de fusão (°C): 183,4

R_f: 0,30 (CH₂Cl₂:MeOH = 95:5, base livre).

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,75-1,99 (m, 4H, 2xCH₂), 2,80-2,88 (m, 1H, 0,5xN-CH₂), 3,30-3,70 (m, 3H, 1,5xN-CH₂), 3,95 (s, 3H, N-CH₃), 4,62 (d, 1H, J = 8,3 Hz, N-CH), 5,51 (d, 1H, J = 8,3 Hz, O-CH), 7,66 (s, 2H, ArH).

¹³C-RMN (CD₃OD, δ): 24,9, 26,9, 36,0, 47,9 (2xC), 56,2, 65,1, 121,1, 126,5, 145,1, 164,4.

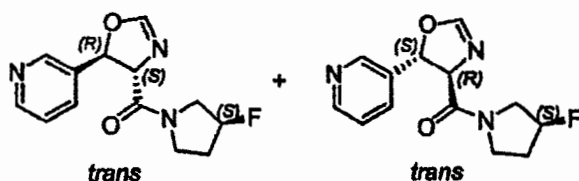
MS-ESI m/z (% rel. Int.): 239,3 ([MH]⁺, 10), 134,1 (100).

10 HPLC: Método A, detecção UV 254 nm, TR = 0,8 minutos, área de pico de 99,5%.

Preparação de diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridina-3-il)propan-1-ona Composto 255.

15 trans-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11014.

A uma solução agitada e resfriada a 0°C de KOH (0,216 mg, 4,22 mmols) em metanol (5 mL) foram adicionados 1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanona VIB 01166 (0,600 g, 4,22 mmols) e piridina-3-carbaldeído (0,40 mL, 3,84 mmols). A solução foi agitada durante 20 horas a 0°C. Após evaporação sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi dividido entre EtOAc e H₂O. O produto foi extraído com EtOAc (4x50 mL) e lavado com salmoura (25 mL), sec sobre MgSO₄, filtrado e evaporado para produzir um produto que foi purificado empregando-se cromatografia (florisil, EtOAc:MeOH = 95:5), *trans*-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11014 foram obtidos como um sólido amarelo (0,464 g, mistura diastereoisomérica em relação de cerca de 1:1, 46% de produção).



SLA 11014

PM: 263,27; Produção: 46%; Sólido Amarelo; Ponto de fusão (°C) = 171,7

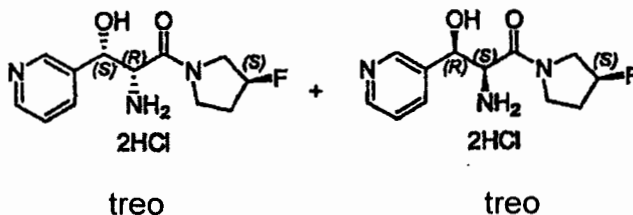
R_f: 0,25 (EtOAc:MeOH = 95:5).

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,85-2,45 (m, 2H, CH₂), 3,50-4,10 (m, 3H, CH₂ & N-CH), 4,25-4,65 (m, 2H, N-CH₂), 5,15-5,25 (m, 0,5H, 0,5xCHF), 5,35-5,45 (m, 0,5H, 0,5xCHF), 6,21 (d, 1H, J = 1,6 Hz, O-CH), 7,04 (d, 1H, J = 2,1 Hz, N-CH), 7,30-7,38 (m, 1H, ArH), 7,60-7,68 (m, 1H, ArH), 8,55-8,65 (m, 2H, ArH).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 264,1 ([MH]⁺, 18).

Diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Composto 255.

10 A uma solução de *trans*-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-diidro-5-(piridin-4-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11014 (0,450 g, 1,71 mmol) em metanol (40 mL) foi adicionado HCl a 37% (5 mL). Após aquecer a 50°C durante 3 horas, a mistura foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Trituração com EtOAc e filtragem
15 produziu, após secagem, diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(piridin-3-il)propan-1-ona Composto 255 (540 mg, mistura diastereoisomérica em relação de cerca de 1:1, 97% de produção) como um sólido amarelo.



composto 255

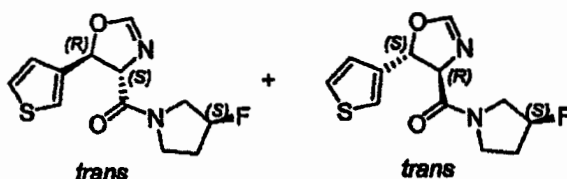
PM: 326,19; Produção: 97%; Sólido Amarelo; Ponto de fusão (°C): 168,9

20 ¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,85-2,40 (m, 2H, CH₂), 3,45-4,20 (m, 4H, 2xCH₂), 4,40-4,75 (m, 1H, N-CH), 5,30-5,60 (m, 2H₃ O-CH & CHF), 8,15-8,25 (m, 1H, ArH), 8,70-8,80 (m, 1H, ArH), 8,90-9,10 (m, 2H, ArH).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 254,1 ([MH]⁺, 81,38), 236,2 (25).

((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11016.

A uma solução agitada e resfriada a 0°C de KOH (0,216 mg, 3,85 mmols) em metanol (8 mL) foram adicionados 1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-isocianoetanol VIB 01166 (0,600 g, 4,22 mmols) e tiofeno-3-carbaldeído (0,37 mL, 3,85 mmols). A solução foi agitada durante 20 horas a 0°C. Após evaporação sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi dividido entre EtOAc e H₂O. O produto foi extraído com EtOAc (4x50 mL) e lavado com salmoura (25 mL), sec sobre MgSO₄, filtrado e evaporado para produzir um produto que foi purificado empregando-se cromatografia (florisil, gradiente EtOAc:MeOH = 95:5 a 85:15). ((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- e (4R,5S)-4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11016 foram obtidos como um sólido amarelo (0,411 g, mistura diastereoisomérica em relação de cerca de 1:1, 32% de produção).



SLA 11016

PM: 268,31; Produção: 32%; Sólido Amarelo; Ponto de fusão (°C) = 132,9

R_f: 0,35 (EtOAc:MeOH = 80:20).

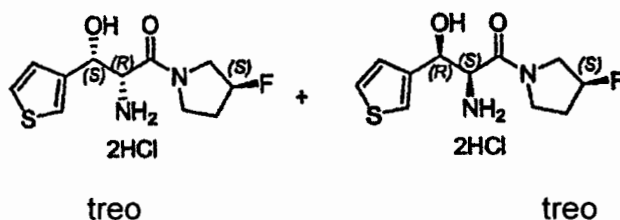
¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,80-2,45 (m, 2H, CH₂), 3,50-4,10 (m, 3H, CH-N & CH₂), 4,20-4,70 (m, 2H, CH₂), 5,15-5,45 (m, 1H, CHF), 6,18-6,25 (m, 1H, O-CH), 6,99 (d, 1H, J = 2,2 Hz, N=CH), 7,00-7,15 (m, 1H, ArH), 7,28-7,35 (m, 1H, ArH), 7,32-7,40 (m, 1H, ArH).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 269,0 ([MH]⁺, 10).

Diidrocloridratos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona Composto 256.

A uma solução de ((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)((4S,5R)- & (4R,5S)-4,5-diidro-5-(tiofen-3-il)oxazol-4-il)metanonas SLA 11016 (0,400 g, 1,49 mmol) em metanol (50 mL) foi adicionado ácido clorídrico a 37% (4 mL). A-

pós aquecer a 50°C durante 3 horas, a mistura foi concentrada e o produto bruto foi coevaporado duas vezes com EtOAc. Trituração com EtOAc e filtração e secagem forneceram diidrocloridatos de (2S,3R)- & (2R,3S)-2-amino-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-hidróxi-3-(tiofen-3-il)propan-1-ona. Composto 256 (451 mg, mistura diastereoisomérica cerca de 1:1, 91% de produção) como um sólido amarelo.



C

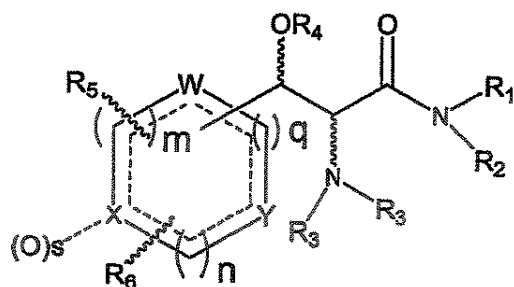
PM: 331,23; Produção: 91%; Sólido Amarelo; Ponto de fusão (°C): 221,6

¹H-RMN (CD₃OD, δ): 1,25-2,05 (m, 2H, CH₂), 2,10-2,50 (m, 1H, 0,5xCH₂), 3,20-3,65 (m, 3H, 1,5XCH₂), 3,90-4,10 (m, 1H, CH-N), 4,70-5,10 (m, 2H, O-CH & CHF), 6,92-6,99 (m, 1H, ArH), 7,21-7,32 (m, 2H, ArH).

MS-ESI m/z (% rel. Int.): 259,1 ([MH]⁺, 25).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado por** ser representado pela fórmula 1 ou um sal farmacêuticamente do mesmo:



Fórmula 1

em que:

R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formam um anel de 5 ou 6 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, o referido anel opcionalmente sendo substituído com um ou dois COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halogênio, ciano, ou grupos C₁₋₆ alquila, ou um ou dois carbonos dos referidos anéis sendo ligados a um oxigênio para formar grupos ceto e o referido anel opcionalmente sendo condensado com um anel de 5 ou 6 membros aromático ou não-aromático que opcionalmente inclui 1 ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S;

cada R3 é H, ou um R3 é H e o outro R3 é benzila, monoalogeno, dialogeno, benzila substituída por metila ou metóxi, cicloexila, C₁₋₇ alquila, COR₇, COOR₇;

R7 é C₁₋₁₅ alquil, benzilóxi, fenila, metoxifenila, fenila substituída por monoalogeno ou dialogeno, 2-hidróxi-1-feniletila ou C₁₋₂₀ alquila substituído com NH₂, NHCO-C₁₋₁₅ alquila, ou NHCOO-C₁₋₁₅ alquila,

R4 é H ou COR₈;

R8 é C₁₋₆ alquila;

as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S;

as linhas tracejadas representam uma ligação ou ausência de uma ligação com a condição de que o anel contendo as linhas tracejadas seja aromático;

m, n e q são números inteiros independentemente selecionados de 0, 1, 2 e 3 com a condição de que quando a soma de m, n e q seja 2 ou 3;

W, X e Y independentemente representa um CH, CR5, CR6 ou um heteroátomo selecionado de N, O e S, com a condição de que a soma de m, n e q for 2, um ou dois de W, X e Y seja um heteroátomo, e quando a soma de m, n e q for 3, nenhum ou 1 de W, X e Y seja um heteroátomo;

s é zero (0), exceto quando X for N, em que neste caso s seja zero (0) ou 1;

R5 e R6 são independentemente selecionados de H, halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alquila substituída por halogênio, C1-6 alcóxi, C1-3 tióxi e fenila, ou

R5 e R6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formam um anel carbocíclico ou heterocíclico, tendo 5 ou 6 átomos no anel, e 1 a 3 átomos no anel heterocíclico sendo heteroátomos independentemente selecionados a partir de N, O e S; e o anel carbocíclico ou heterocíclico sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos R9;

e cada R9 é independentemente selecionado a partir de halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi e C1-3 tióxi;

com a condição de que fórmula 1 não abranja compostos em que R4 é H, R1 e R2 conjuntamente com o nitrogênio formam um anel de pirrolidino ou morfolino, a soma de m, n e q é 3, e em que nenhum de W, X e Y representa um heteroátomo.

2. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a soma dos números inteiros m , n e q ser 3.

3. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** um dos grupos W, X e Y ser N.

4. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R5 e R6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formar um anel carbocíclico ou heterocíclico.

5. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** nenhum dos grupos W, X e Y ser um heteroátomo.

6. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** R5 e R6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formarem um anel carbocíclico ou heterocíclico.

7. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a soma dos números inteiros m , n e q ser 2.

8. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado por** apenas um de W, X e Y representar um heteroátomo.

9. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado por** dois dos grupos W, X e Y representar um heteroátomo.

10. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R4 ser H.

11. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** ambos os grupos R3 serem H.

12. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado por** um grupo R3 ser H e o outro grupo R3 ser CO-R7 ou C1-7 alquila.

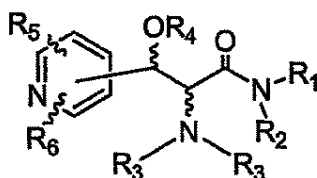
13. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R4 ser COR8.

14. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formar um anel 5 membros.

15. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formar um anel de 6 membros.

16. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ambos R5 e R6 serem hidrogênio.

17. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o composto ser representado pela seguinte fórmula ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formam um anel de 5 ou 6 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O e S, o referido anel opcionalmente sendo substituído com um ou dois COOH, CH2OH, OH, B(OH)2, halogênio, ciano ou C1-6 grupos alquila;

cada R3 é H, ou um R3 é H e o outro R3 é COR7 ou COOR7;

R7 é C1-15 alquil, benzilóxi, fenila, metoxifenila, fenila substituída por monoalogênio ou dialogeno, 2-hidróxi-1-feniletila ou C1-20 alquila substituído com NH₂, NHCO-c1-15 alquila, ou NHCOO-C1-15 alquila,

R4 é H ou COR₈;

R8 é C1-6 alquila;

R5 e R6 são independentemente selecionados de H, halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi e C1-3 tióxi, ou R5 e R6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formam um anel carbocíclico ou heterocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel, e 1 a 3 dos átomos no anel heterocíclico sendo heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, e o referido anel carbocíclico ou heterocíclico sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos R₉;

cada R₉ é independentemente selecionado a partir de halogênio, C1-6 alquila e C1-6 alcóxi; e

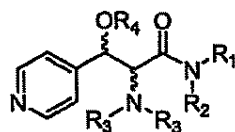
as linhas onduladas representam ligações da configuração alfa ou beta.

18. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** R₄ ser H.

19. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ambos R₃ serem H.

20. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ambos R₅ e R₆ serem hidrogênio.

21. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizado por** ser um composto representado pela seguinte fórmula ou sal farmaceuticamente do mesmo:



em que:

R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formam um anel de 5 ou 6 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O e S, o referido anel opcionalmente sendo substituído com um ou dois COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halogênio, ciano ou C1-6 grupos alquila;

cada R3 é H, ou um R3 é H e o outro R3 é COR7 ou COOR7;

R7 é C1-15 alquil, benzilóxi, fenila, metoxifenila, fenila substituída por monoalogênio ou dialogeno, 2-hidróxi-1-feniletila ou C1-20 alquila substituído com NH₂, NHCO-C1-15 alquila, ou NHCOO-C1-15 alquila,

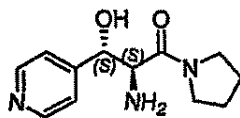
R4 é H ou COR8; e

R8 é C1-6 alquila.

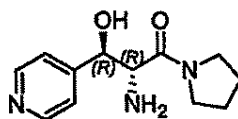
22. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** R4 ser H.

23. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ambos R3 serem H.

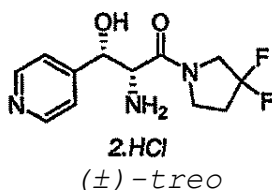
24. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou um sal farmacêuticamente do mesmo:



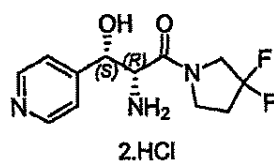
25. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou um sal farmacêuticamente do mesmo:



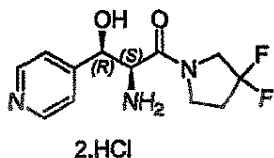
26. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



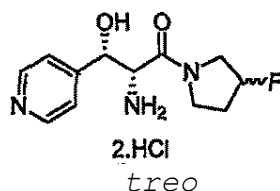
27. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



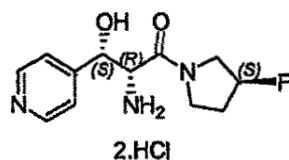
28. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



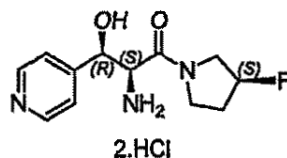
29. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



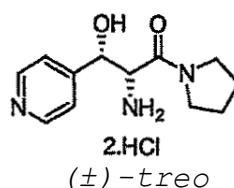
30. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



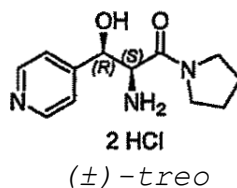
31. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



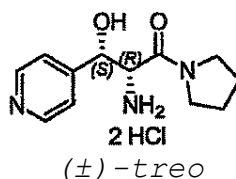
32. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



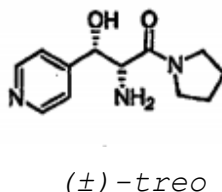
33. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



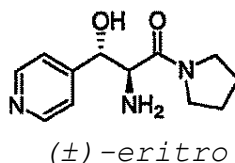
34. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



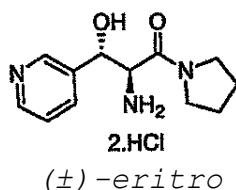
35. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto:



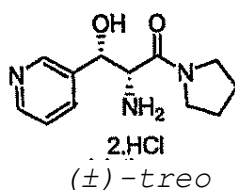
36. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou um sal farmacologicamente do mesmo:



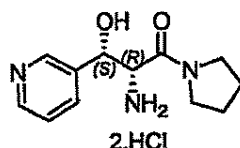
37. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



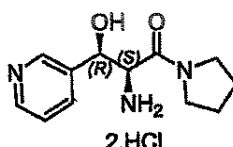
38. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacologicamente do mesmo:



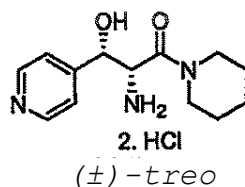
39. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmaceuticamente do mesmo:



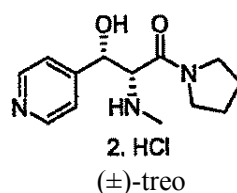
40. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmaceuticamente do mesmo:



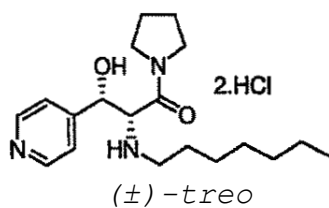
41. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmaceuticamente do mesmo:



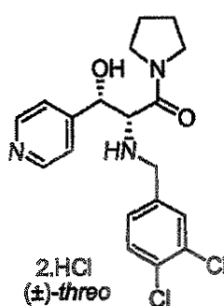
42. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmaceuticamente do mesmo:



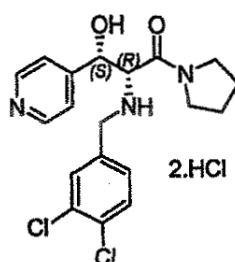
43. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmaceuticamente do mesmo:



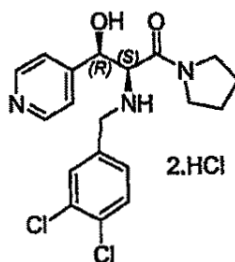
44. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacêuticamente do mesmo:



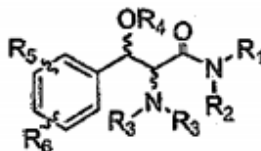
45. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacêuticamente do mesmo:



46. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 44, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacêuticamente do mesmo:



47. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o composto ser representado pela seguinte fórmula ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



em que:

R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formam um anel de 5 ou 6 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O e S, o referido anel opcionalmente sendo substituído com um ou dois COOH, CH₂OH, OH, B(OH)₂, halogênio, ciano ou C1-6 grupos alquila;

cada R3 é H, ou um R3 é H e o outro R3 é COR7 ou COOR7;

R7 é C1-15 alquil, benzilóxi, fenila, metoxifenila, fenila substituída por monoalogênio ou dialogeno, 2-hidróxi-1-feniletila ou C1-20 alquila substituído com NH₂, NHCO-C1-15 alquila, ou NHCOO-C1-15 alquila,

R4 é H ou COR8;

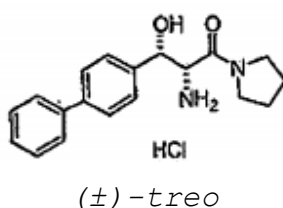
R8 é C1-6 alquila;

as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S;

R5 e R6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formam um anel carbocíclico ou heterocíclico, tendo 5 ou 6 átomos no anel, e 1 a 3 dos átomos no anel heterocíclico sendo heteroátomos independentemente selecionados

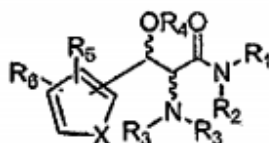
a partir de N, O e S; e o anel carbocíclico ou heterocíclico sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos R9; e cada R9 é independentemente selecionado a partir de halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi e C1-3 tióxi.

48. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 47, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacêuticamente do mesmo:



ou qualquer outro sal farmacêuticamente aceitável do referido composto.

49. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** o composto ser representado pela seguinte fórmula ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



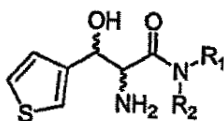
em que:

X é O ou S;

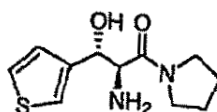
R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formam um anel de 5 ou 6 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de N, O e S, o referido anel opcionalmente sendo substituído com um ou dois COOH, CH2OH, OH, B(OH)2, halogênio, ciano ou C1-6 grupos alquila;

cada R3 é H, ou um R3 é H e o outro R3 é COR7 ou COOR7;
 R7 é C1-15 alquil, benzilóxi, fenila, metoxifenila, fenila substituída por monoalogênio ou dialogeno, 2-hidróxi-1-feniletila ou C1-20 alquila substituído com NH2, NHCO-C1-15 alquila, ou NHCOO-C1-15 alquila,
 R4 é H ou COR8;
 R8 é C1-6 alquila;
 as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S;
 R5 e R6 são independentemente selecionados de H, halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi e C1-3 tióxi, ou R5 e R6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formam um anel carbocíclico ou heterocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel, e 1 a 3 dos átomos no anel heterocíclico sendo heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, e o referido anel carbocíclico ou heterocíclico sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos R9; e
 cada R9 é independentemente selecionado a partir de halogênio, C1-6 alquila e C1-6 alcóxi.

50. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 49, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou um sal farmacêuticamente do mesmo:

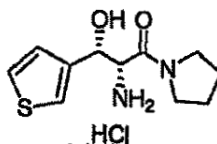


51. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou um sal farmacêuticamente do mesmo:



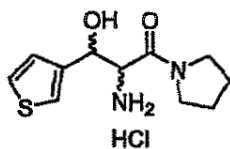
(±)-eritro

52. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacêuticamente do mesmo:



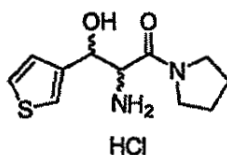
(±)-treo

53. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacêuticamente do mesmo:



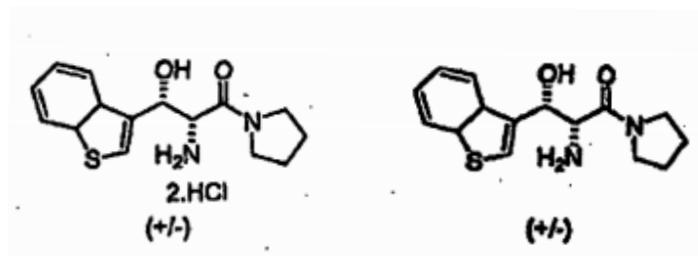
(+)-treo

54. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 50, **caracterizado por** ser o seguinte composto ou qualquer outro sal farmacêuticamente do mesmo:



(-)-treo

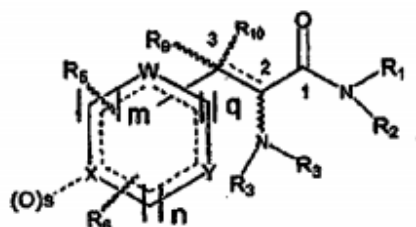
55. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 49, **caracterizado por** ser selecionado a partir dos seguintes compostos:



56. Composto ou sal do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-55, **caracterizado por** ser usado no tratamento da dor em um mamífero.

57. Composto ou sal do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-55, **caracterizado por** ser usado na estimulação do sistema imune de um mamífero.

58. Composto **caracterizado por** ser representado pela seguinte fórmula 2 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que:

R1 e R2 juntamente com o nitrogênio formam um anel de 5 ou 6 membros saturado ou insaturado que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, o referido anel opcionalmente sendo substituído com um ou dois COOH, CH2OH, OH, B(OH)2, halogênio, ciano, ou grupos C1-6 alquila, ou um ou dois carbonos dos referidos anéis sendo ligados a um oxigênio para formar grupos ceto e o referido anel opcionalmente sendo condensado com um anel de 5 ou 6 membros aromático ou não-aromático que opcionalmente inclui 1 ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S;

cada R3 é H, ou um R3 é H e o outro R3 é benzila, monoalogeno, dialogeno, benzila substituída por metila ou metóxi, cicloexila, C1-7 alquila, COR7, COOR7;

R7 é C1-15 alquil, benzilóxi, fenila, metoxifenila, fenila substituída por monoalogênio ou dialogeno, 2-hidróxi-1-feniletila ou C1-20 alquila substituído com NH₂, NHCO-c1-15 alquila, ou NHCOO-C1-15 alquila,

as linhas onduladas representam ligações conectadas a carbonos tendo configuração R ou S;

as linhas tracejadas representam uma ligação ou ausência de uma ligação com a condição de que o anel contendo as linhas tracejadas seja aromático;

m, n e q são números inteiros independentemente selecionados de 0, 1, 2 e 3 com a condição de que quando a soma de m, n e q seja 2 ou 3;

W, X e Y independentemente representa um CH, CR₅, CR₆ ou um heteroátomo selecionado de N, O e S, com a condição de que a soma de m, n e q for 2, um ou dois de W, X e Y seja um heteroátomo, e quando a soma de m, n e q for 3, nenhum ou 1 de W, X e Y seja um heteroátomo;

s é zero (0), exceto quando X for N, em que neste caso s seja zero (0) ou 1;

R9 e R10 são uma das combinações selecionadas do grupo que consiste em (1) R9 é NOR₁₁ e R10 não existe, (2) R9 é OR₁₁ e R10 é C1-6 alquila, e (3) quando as linhas tracejadas entre carbonos 2 e 3 da porção de ácido propiônico representam uma ligação então R9 é C1-6 alquila e R10 não existe;

R₁₁ é H, C1-6 alquila ou COR₁₂;

R₁₂ é C1-6 alquila;

R5 e R6 são independentemente selecionados a partir de H, halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alquila substituída por halogênio, C1-6 alcóxi, C1-3 tióxi e fenila, ou

R5 e R6 juntamente com os átomos aos quais eles são ligados conjuntamente formam um anel carbocíclico ou heterocíclico tendo 5 ou 6 átomos no anel , 1 a 3 heteroátomos no anel heterocíclico independentemente selecionados de N, O e S; e o referido anel carbocíclico ou heterocíclico sendo opcionalmente substituído com 1 a 6 grupos R13;

R13 é independentemente selecionado de halogênio, C1-6 alquila, C1-6 alcóxi e C1-3 tióxi.

59. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado por** a soma dos números inteiros m, n e q ser 3.

60. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado por** um de W, X e Y ser N.

61. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado por** 1 e R2 juntamente com o nitrogênio formar um anel de 5 membros.

62. . Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado por** R9 ser NOR11 e R10 não existir.

63. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado por** R9 ser OR11 e R10 ser metil.

64. Composto ou sal do mesmo, de acordo com a reivindicação 58, **caracterizado por** as linhas tracejadas entre os carbonos 2 e 3 representarem uma ligação.