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

(21) **PI0609293-4 A2**

* B R P I 0 6 0 9 2 9 3 A 2 *

(22) Data de Depósito: 02/05/2006
(43) Data da Publicação: 23/03/2010
(RPI 2046)

(51) Int.Cl.:
C07D 405/12 (2010.01)
C07D 211/60 (2010.01)
C07D 401/12 (2010.01)
C07D 405/14 (2010.01)
C07D 413/14 (2010.01)
C07D 417/14 (2010.01)
C07D 409/14 (2010.01)
A61K 31/453 (2010.01)
A61K 31/445 (2010.01)
A61K 31/55 (2010.01)
A61K 31/4545 (2010.01)
A61K 31/454 (2010.01)
A61K 31/4535 (2010.01)
A61K 31/4525 (2010.01)
A61P 9/00 (2010.01)

(54) Título: **DERIVADOS DE PIPERIDINA 3-MONO- E 3,5-DISSUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE RENINA, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA OS COMPREENDENDO, SEUS USOS, BEM COMO PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO**

(30) Prioridade Unionista: 03/05/2005 GB 05 08992.5

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

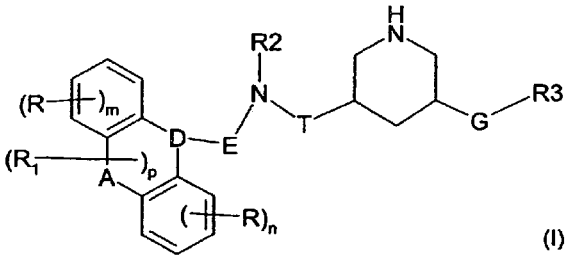
(72) Inventor(es): Atsuko Nihonyanagi, Claus Ehrhardt, Daniel Kaspar Baeschlin, Eric Vangrevelinghe, Fumiaki Yokokawa, Ichiro Umemura, Juerg Zimmermann, Jürgen Klaus Maibaum, Masaki Suzuki, Muneto Mogi, Nils Ostermann, Osamu Irie, Simon Rüdisser, Takanori Kanazawa, Werner Breitenstein

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006004082 de 02/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/117183de 09/11/2006

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIPERIDINA 3-MONO- E 3,5-DISSUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE RENINA, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA OS COMPREENDENDO, SEUS USOS, BEM COMO PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO. A presente invenção refere-se a compostos de 3,5-piperidina, estes compostos para uso no diagnóstico e tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, especialmente para o tratamento de uma doença (= distúrbio) que depende da atividade de refina; o uso de um composto desta classe para a preparação de uma formulação farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende da atividade de refina; o uso de um composto desta classe no tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; formulações farmacêuticas compreendendo um composto de 3,5-piperidina, e/ou um método de tratamento compreendendo administrar um composto de 3,5-piperidina, um método para a produção de um composto de 3,5-piperidina, e novos intermediários e etapas parciais para sua sintese. Especialmente, os compostos de 3,5-piperidina têm a fórmula I, em que os símbolos têm os significados descritos no relatório descritivo.

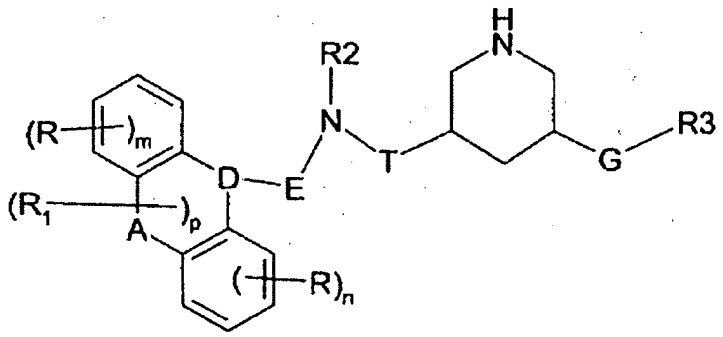


(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIPERIDINA 3-MONO- E 3,5-DI-SUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE RENINA".**

A presente invenção refere-se à compostos de 3,5-piperidina, estes compostos para emprego no diagnóstico e tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, especialmente para o tratamento de uma doença (= distúrbio) que depende da atividade de renina; o emprego de um composto desta classe para a preparação de uma formulação farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; o emprego de um composto desta classe no tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; formulações farmacêuticas compreendendo um composto de 3,5-piperidina, e/ou um método de tratamento compreendendo administrar um composto de 3,5-piperidina, um método para a produção de um composto de 3,5-piperidina, e novos intermediários e etapas parciais para sua síntese.

Especialmente, a presente invenção se refere a um composto da fórmula I,



(I)

em que

cada R_1, independentemente dos outros, (presente se p > 0) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em

que V é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo;

C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, alquila não substituída ou substituída, alquenila não substituída ou substituída, alquinila não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída, ou acila;

R3 é hidrogênio, alquila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída, aril-alquila não substituída ou substituída, heterociclil-alquila não substituída ou substituída, cicloalquil-alquila não substituída ou substituída, ou, se G é óxi, tio ou imino não substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

R é (se mais de um R estiver presente, independentemente um do outro) selecionado de C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, alcanoil, benzoil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, carbóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonila, fenoxicarbonila, fenil-C_1-C_7-alquil-oxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, sulfamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-sulfamoíla, nitro e ciano; onde, se p é zero, pelo menos um R, de preferência não mais de um R, pode ser R_1 tal como definido acima;

A é NH, CH_2, $S(O)_{0-2}$, O, CH=CH, CH_2CH_2, CH_2O, $CH_2S(O)_{0-2}$, CH_2NH, C(=O)NH ou SO_2NH, onde em cada caso H é não substituído ou um H pode ser substituído por uma porção Rx selecionada de C_1-C_7-alquila, especialmente metila, etila ou propila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, tal como hidroximetila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, tal como metoximetila, hidróxi, halo, tal como flúor, cloro ou bromo, C_1-C_7-alcóxi, tal como metóxi, etóxi ou propóxi, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino, tal como N-mono- ou N,N-dimetilamino, C_1-C_4-alcoxicarbonila, tal como terc-butoxicarbonila, C_3-C_7-cicloalquila, tal como ciclopropila ou ciclobutila, ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila, tal como ciclopropilmetila;

D é N, CH, CH=C, CH_2CH, CHO, $CHS(O)_{0-2}$, CH_2N, NHCH, C(=O)N ou SO_2N onde em cada caso um H se presente é não substituído ou um ou dois (de preferência um) podem ser substituídos por uma porção R_1 tal

como definida acima se p for 1 ou 2, de preferência 1;

E é carbonila (C(=O)) ou C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é um óxi (O), tio (S) ou imino não substituído (NH) ou substituído (NR4), C(=O)NH (ligado na carbonila lateral esquerda ao anel de piperidina na fórmula I, no NH lateral direito à R_3 na fórmula I) ou C(=O)NR4 (ligado na carbonila lateral esquerda ao anel de piperidina na fórmula I, no NR4 lateral direito à R_3 na fórmula I), em que R4 é um substituinte de imino (tal como definido para imino substituído);

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0 (zero) a 4;

n é 0 (zero) a 4; e

p é 0 (zero), 1 ou 2, de preferência 0 ou 1;

ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) deste.

Os compostos da presente invenção exibem atividade inibidora sobre a enzima natural renina. Por conseguinte, os compostos de fórmula I podem ser empregados para o tratamento (este termo também incluindo profilaxia) de um ou mais distúrbios ou doenças selecionados de, entre outras, hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intra-ocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, especialmente até o ponto em que estas doenças podem ser moduladas por inibição de renina.

Listadas abaixo estão definições de vários termos empregados para descrever os compostos da presente invenção assim como seu

emprego e síntese, materiais de partida e intermediários e outros mais. Estas definições, ou por substituição de uma, mais de uma ou todas as expressões gerais ou símbolos empregados na presente descrição e desse modo fornecendo modalidades preferidas da invenção, de preferência aplicam-se aos termos tais como eles são empregados ao longo da especificação a menos que eles sejam de outra forma limitados em casos específicos ou individualmente ou como parte de um grupo maior.

O termo "inferior" ou "C_1-C_7-" define uma porção com até e inclusive no máximo 7, especialmente até e inclusive no máximo 4, átomos de carbono, a referida porção sendo ramificada (uma ou mais vezes) ou de cadeia linear e ligada por meio de um carbono terminal ou um não terminal. Alquila inferior ou C_1-C_7-alquila, por exemplo, é n-pentila, n-hexila ou n-heptila ou de preferência C_1-C_4-alquila, especialmente como metila, etila, n-propila, sec-propila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila.

Halo ou halogênio é de preferência flúor, cloro, bromo ou iodo, mais preferivelmente flúor, cloro ou bromo; onde halo é mencionado com relação a outra porção, por exemplo em halo-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alcóxi, halo-C_1-C_7-alcanoíla ou halo-arila, também se não explicitamente mencionado isto pode significar que um ou mais (por exemplo até três) átomos de halogênio estão presentes; como exemplo detalhado para halo-C_1-C_7-alquila, trifluorometila, 2,2-difluoroetila ou 2,2,2-trifluoroetila podem ser mencionados.

Um substituinte R_1 da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo, especialmente selecionada de C_1-C_7-alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; é de preferência C_1-C_7-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como

3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-)mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-)mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila.

Outras alternativas para R_1 são selecionadas do grupo que consiste em C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, especialmente como definida abaixo para heterociclila, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-C_1-C_7-alquil-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetraidrofuran-onila, tetraidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, benzo[1,2,5]oxadiazolila ou 2H,3H-1,4-benzodioxinila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-

C_7-alquilóxi em que heterociclila é como definida abaixo, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, tetraidrofuran-onila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onil- ou benzo[1,2,5]oxadiazolila; tal como benzila ou naftilmetila ou -etila, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, fenilóxi- ou naftilóxi-C_1-C_7-alquila, fenil-C_1-C_7-alcóxi- ou naftil-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquileno que é não substituído ou substituído por até quatro substituintes de C_1-C_7-alquila e ligado a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, C_2-C_7-

alquenileno ou -alquinileno que são ligados a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila; mais especialmente R_1 é C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carboxil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, morfolino-C_1-C_7-alcóxi, piridil-C_1-C_7-alcóxi, amino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla, N-(C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, pirazolila, pirazolil-C_1-C_7-alcóxi, 4-C_1-C_7-alquilpiperidin-1-ila, nitro ou ciano.

Alquila não substituída ou substituída é de preferência C_1-C_{20}-alquila, mais preferivelmente C_1-C_7-alquila que é de cadeia linear ou ramificada (uma ou, se desejado e possível, mais vezes), e que é não substituída ou substituída por uma ou mais, por exemplo até três porções independentemente selecionadas de arila não substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente fenila ou naftila cada uma das quais é não substituída ou substituída tal como descrito abaixo para arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída tal como

descrito abaixo, especialmente pirrolila, furanila, tienila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-(C_1-C_7-alquil)-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, tiomorfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetraidrofuran-onila, tetraidropiranila, indolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila e benzo[1,2,5]oxa-diazolila cada uma das quais é não substituída ou substituída tal como descrito abaixo para heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila cada uma das quais é não substituída ou substituída tal como descrito abaixo para cicloalquila não substituída ou substituída, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, C_1-C_7-alquiltio, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, C_1-C_7-alcanoiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, C_1-C_7-alcanoilamino, benzoil- ou naftoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, C_1-C_7-alquil-carbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil-, naftil- e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquenileno ou -alquinileno, C_1-C_7-alquilenodióxi, sulfenila (-S-OH), sulfinila (-S(=O)-OH), C_1-C_7-alquilsulfinila (C_1-C_7-alquil-S(=O)-), fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila (-$S(O)_2OH$), C_1-C_7-alquilsulfonila (C_1-C_7-alquil-SO_2-), fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-

C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila.

Alquenila não substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações duplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquenila que é não substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não substituída ou substituída. Exemplos são vinila ou alila.

Alquinila não substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações triplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquinila que é não substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não substituída ou substituída. Um exemplo é prop-2-inila.

Arila não substituída ou substituída de preferência é uma porção de arila mono- ou policíclica, especialmente monocíclica, bicíclica ou tricíclica com 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenila (muito preferida), naftila (muito preferida), indenila, fluorenila, acenaftilenila, fenilenila ou fenantrila, e é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções, de preferência independentemente selecionadas do grupo que consiste em um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(K)_p$-(C_1-C_7-alquileno)-$(L)_q$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, p e q, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre K e L, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NM-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NM-CO-; -CO-NM-; -NM-SO_2-, -SO_2-NM; -NM-CO-NM-, -NM-CO-O-, -O-CO-NM-, -NM-SO_2-NM- em que M é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo; especialmente selecionado de C_1-C_7-alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; por exemplo C_1-C_7-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-

C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-) mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

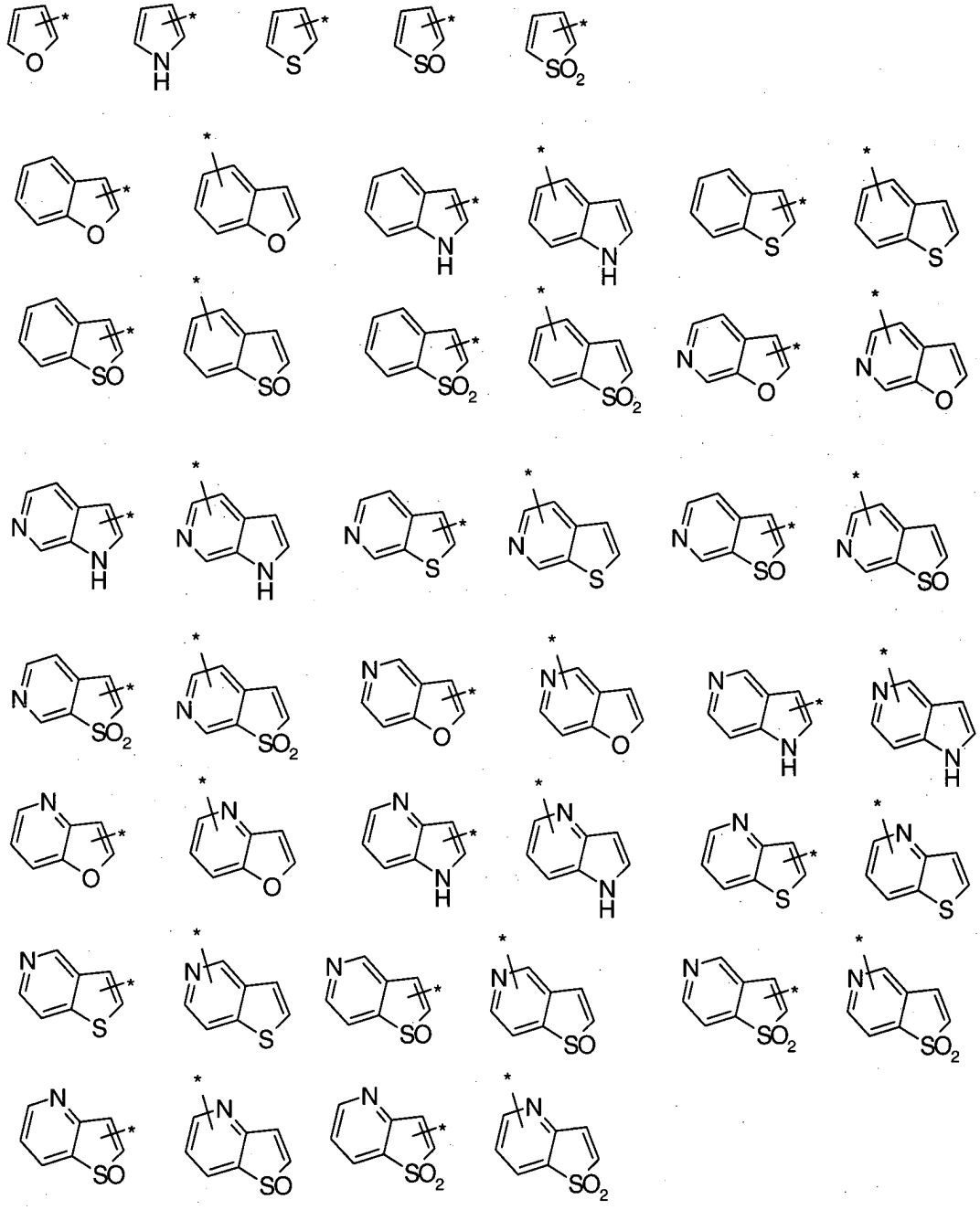
de C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, especialmente como definida abaixo para heterociclila, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-C_1-C_7-alquil-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetraidrofuran-onila, tetraidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, benzo[1,2,5]oxadiazolila ou 2H,3H-1,4-benzodioxinila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi em que heterociclila é como definida abaixo, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila,

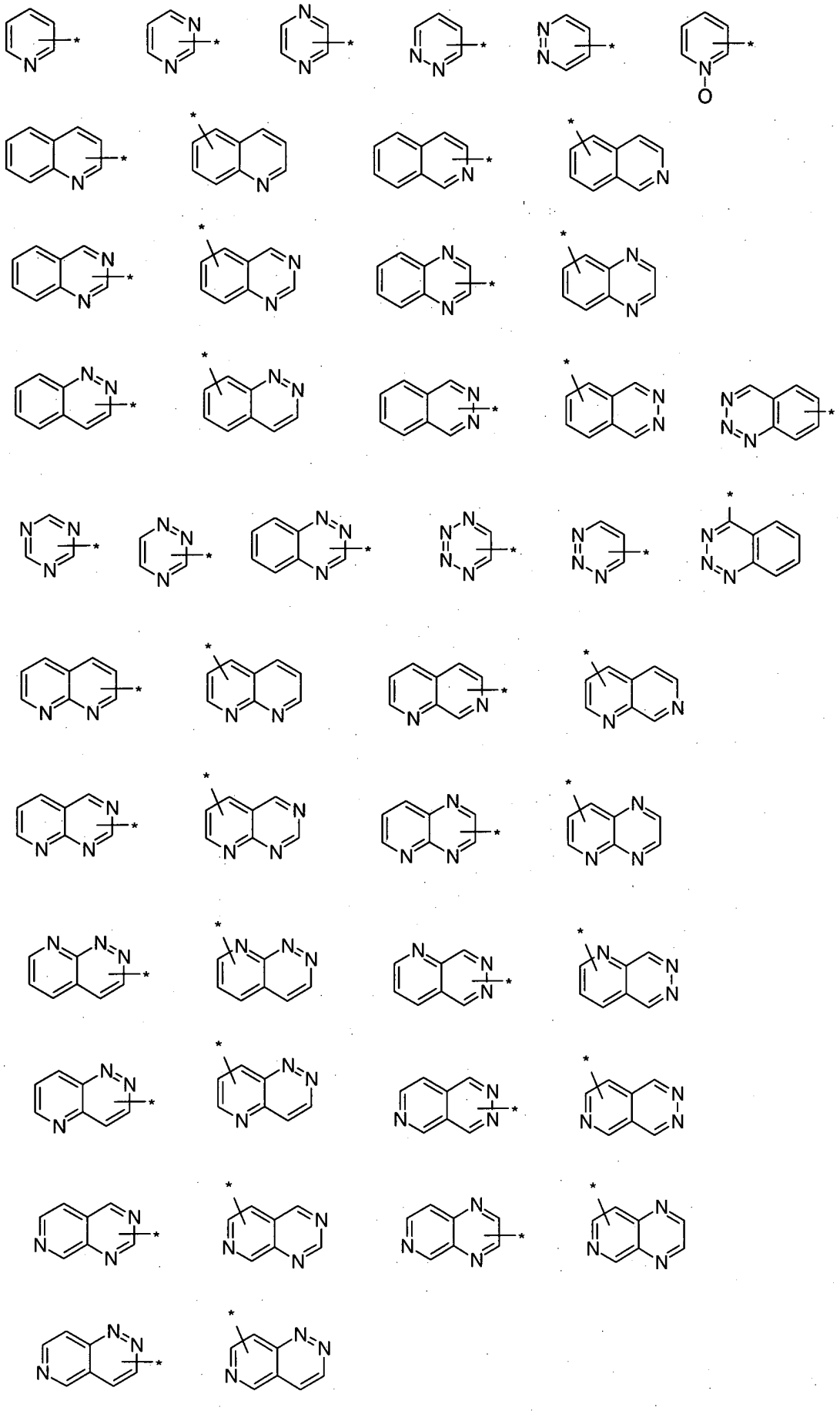
piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, tetraidrofuran-onila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onil- ou benzo[1,2,5]oxadiazolila; tal como benzila ou naftilmetila, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, fenilóxi- ou naftilóxi-C_1-C_7-alquila, fenil-C_1-C_7-alcóxi- ou naftil-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquileno que é não substituído ou substituído por até quatro substituintes de C_1-C_7-alquila e ligado a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, C_2-C_7-alquenileno ou -alquinileno que são ligados a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-

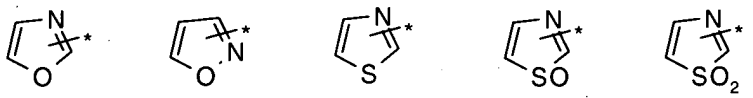
alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila. Especialmente, de preferência arila é fenila ou naftila, cada uma das quais é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carboxil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, morfolino-C_1-C_7-alcóxi, piridil-C_1-C_7-alcóxi, amino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla, N-(C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, pirazolila, pirazolil-C_1-C_7-alcóxi, 4-C_1-C_7-alquilpiperidin-1-ila, nitro e ciano.

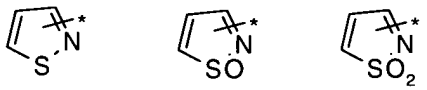
Heterociclila não substituída ou substituída é de preferência um sistema de anel mono- ou policíclico, de preferência um mono- ou bi- ou tricíclico, não saturado, parcialmente saturado ou saturado de preferência com 3 a 22 (mais preferivelmente 3 a 14) átomos de anel e com um ou mais, de preferência um a quatro, heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio (=N-, -NH- ou -NH- substituído), oxigênio, súlfur (-S-, -S(=O)- ou -S-$(=O)_2$-), e é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes de preferência independentemente selecionados dos substituintes mencionados acima para arila e de oxo. De preferência, heterociclila (que é não substituída ou substituída como há

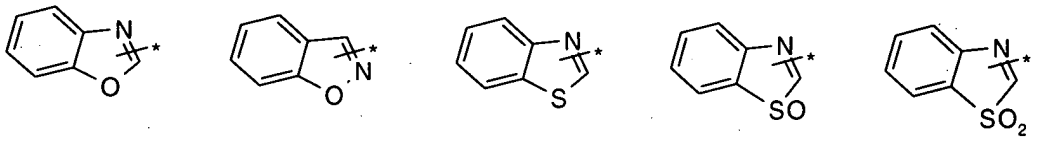
pouco mencionado) é selecionada das seguintes porções (o asterisco indica a extremidade da ligação ligando-se ao resto da molécula de fórmula I):

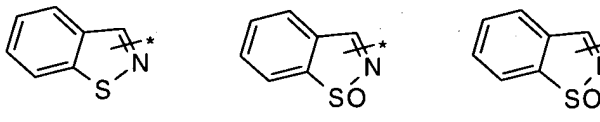


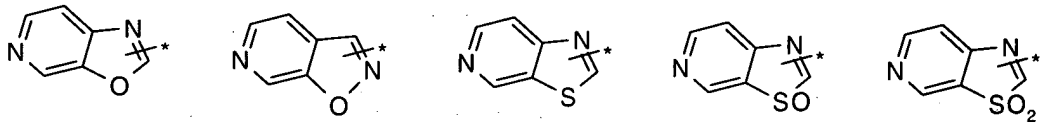


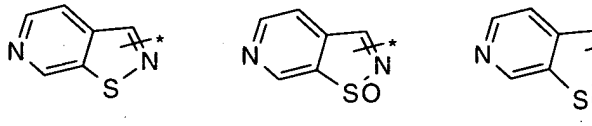


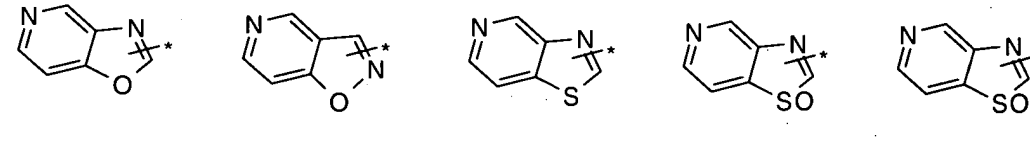


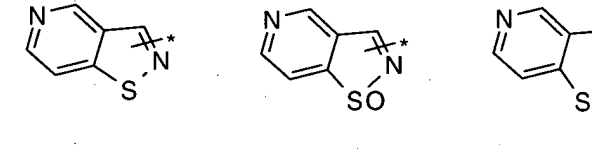


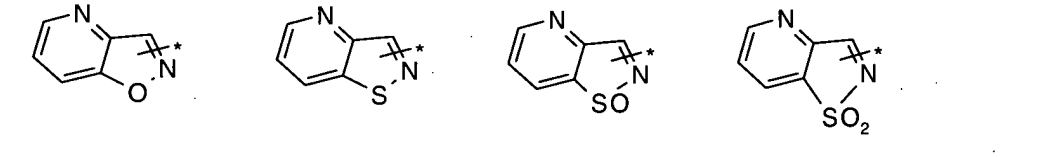


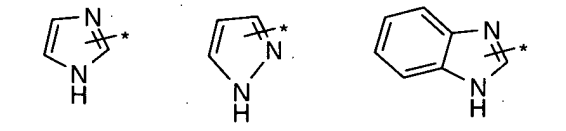


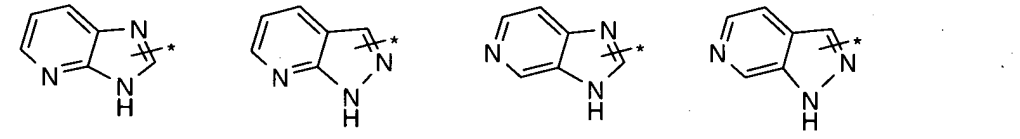


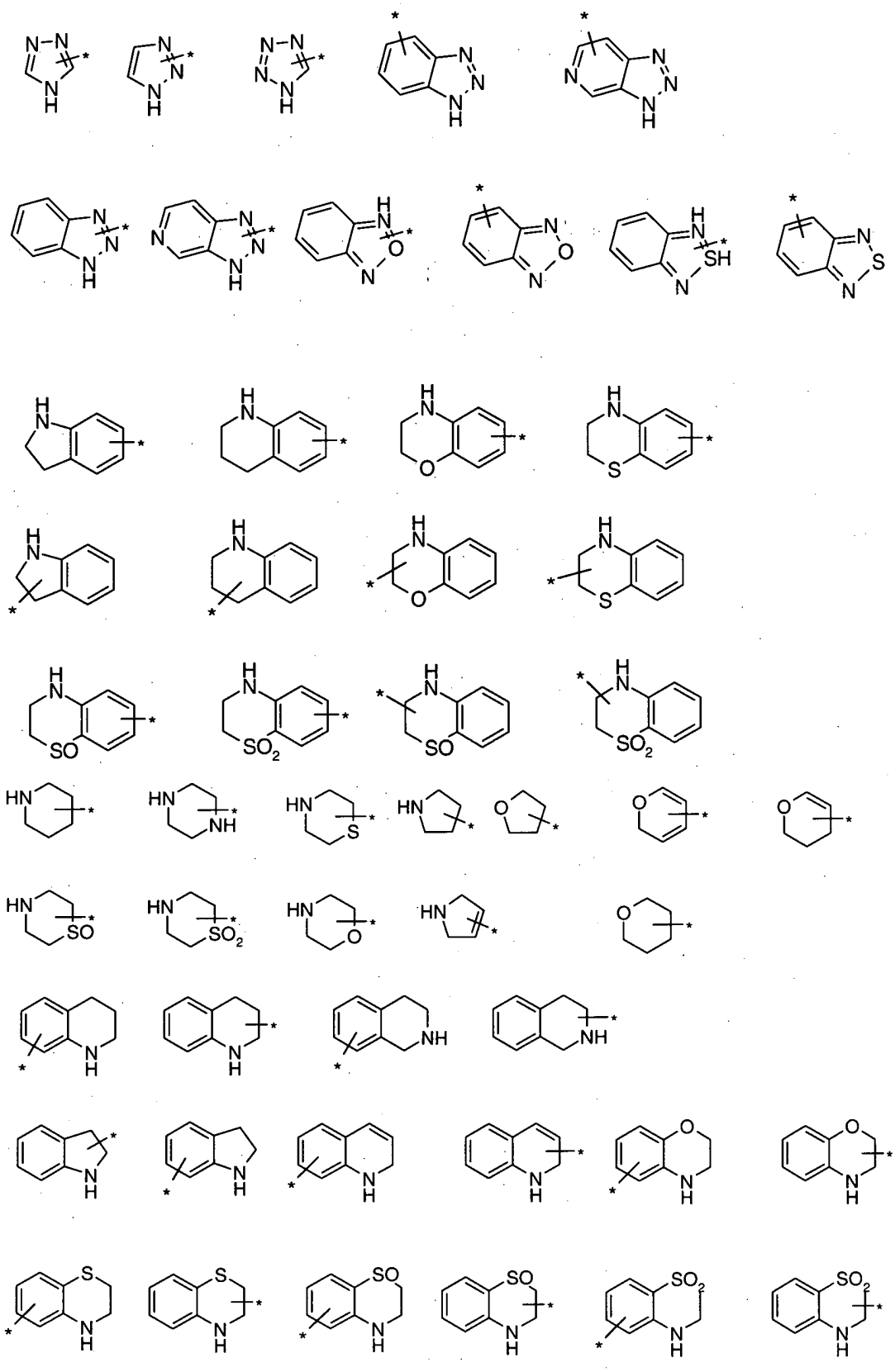


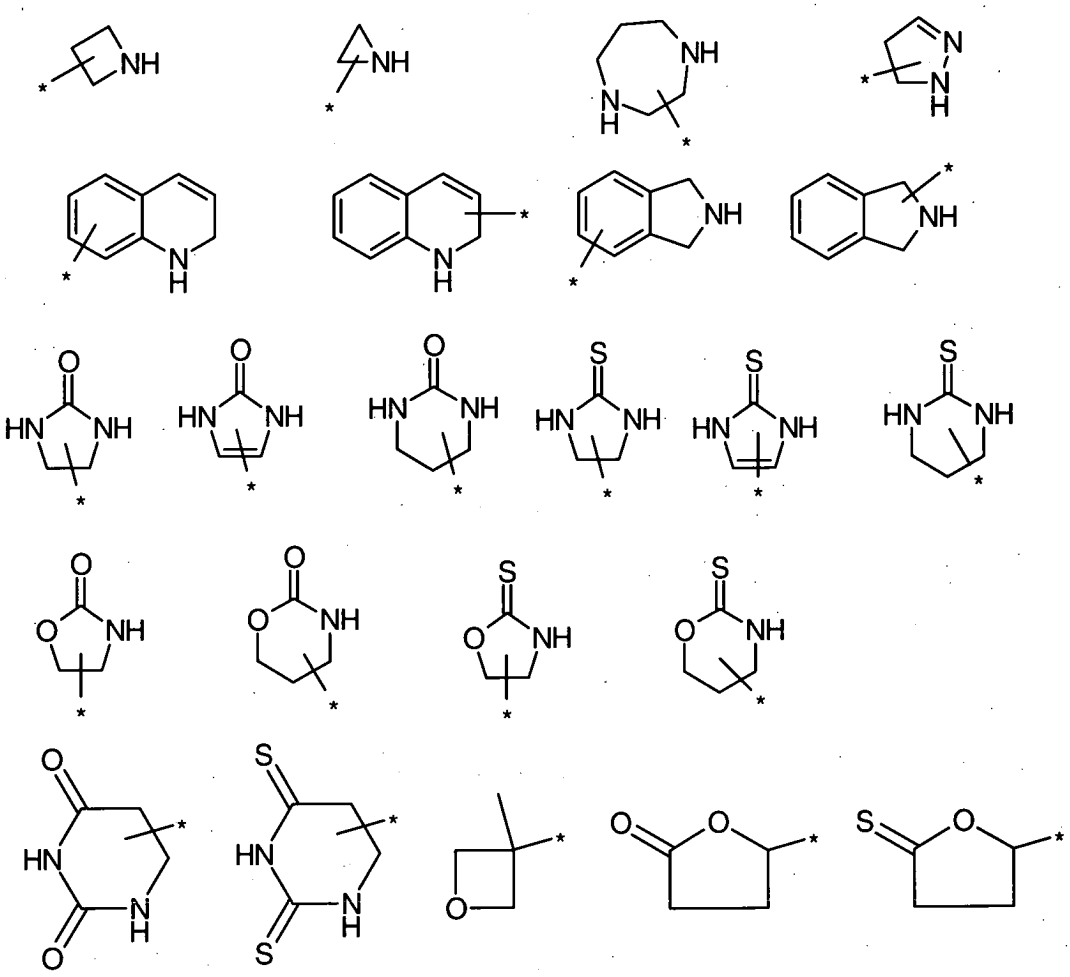


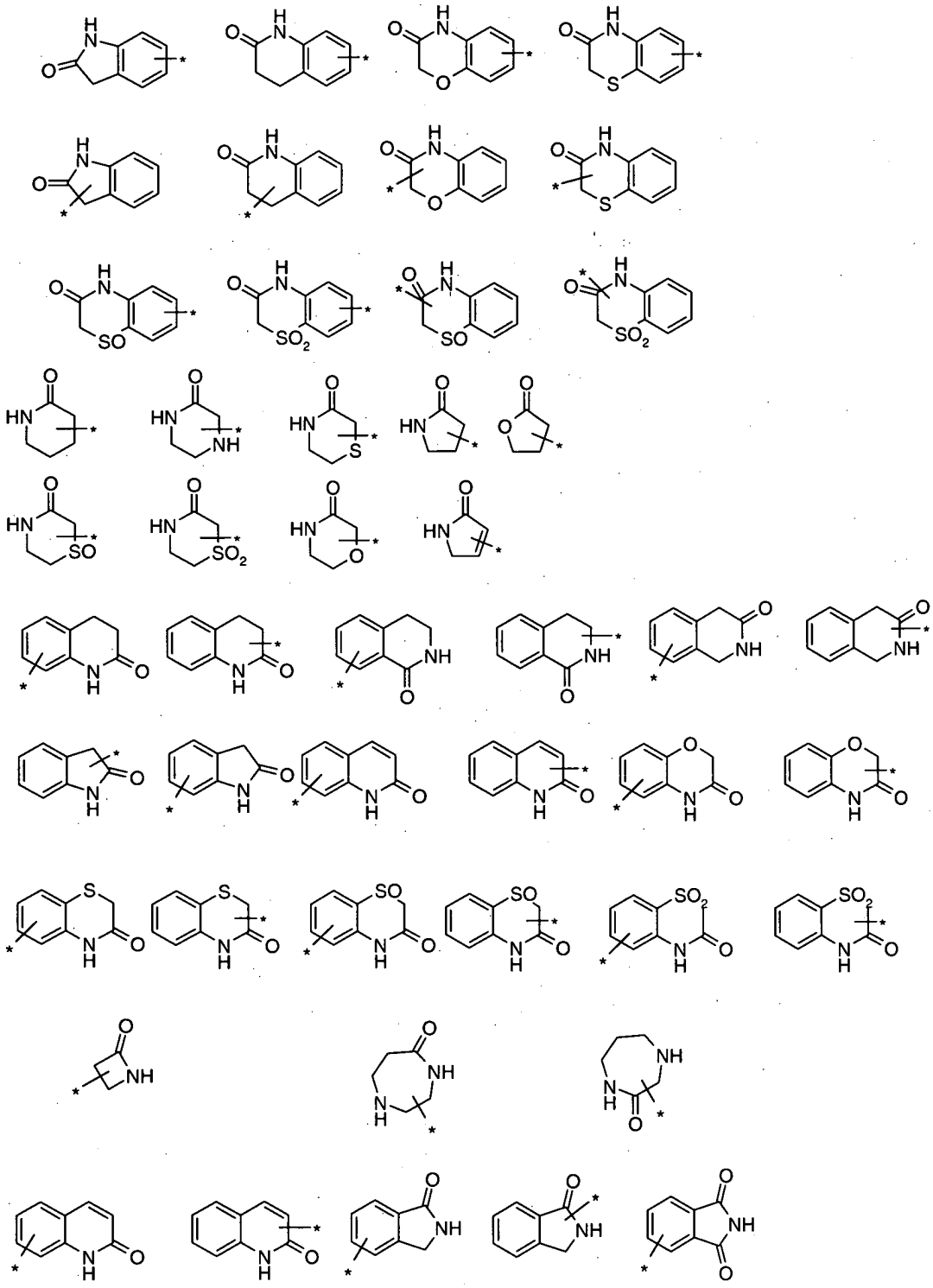


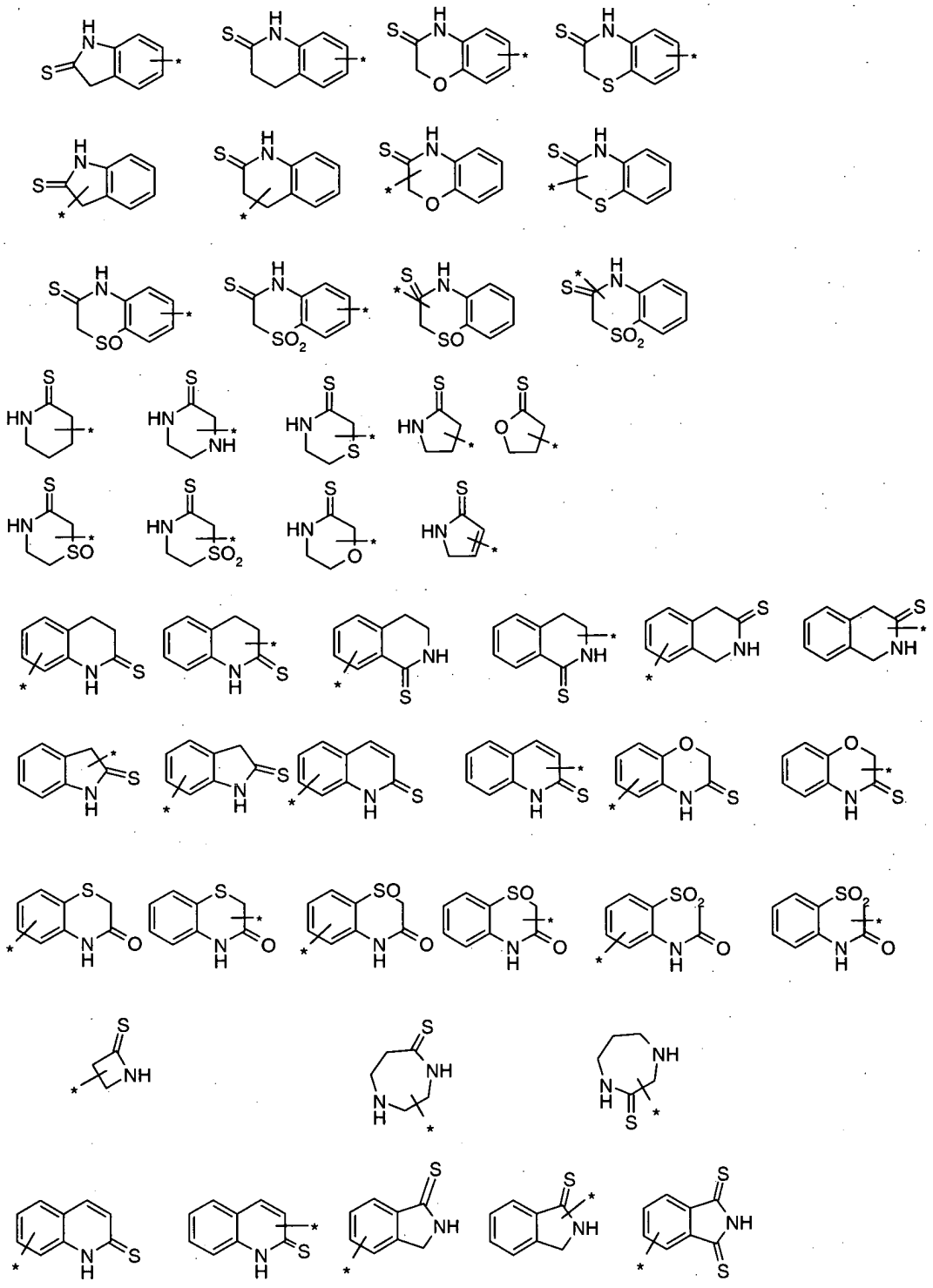







NH
NH
NH
N
N
H
N
H
NH
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
O
O
NH
O
O
NH
S
O
NH
S
O
NH
O
HN
N
H
O
O
S
HN
N
H
S
O
O
O
S
O





onde em cada caso onde um H está presente na ligação com o asterisco conectando a respectiva porção de heterociclila ao resto da molécula o H pode ser substituído com a referida ligação e/ou o H pode ser substituído por um substituinte, de preferência tal como definido acima. Especialmente preferido como heterociclila é pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila (= oxo-pirazolidinila), triazolila, tetrazolila, 1,3-oxazolila,

oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetraidrofuran-onila (= oxo-tetraidrofuranila), tetraidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila, benzo[1,2,5]oxadiazolila, tiofenila, piridila, indolila, 1H-indazolila, quinolila, isoquinolila ou 1-benzotiofenila; cada um dos quais é não substituído ou substituído por um ou mais, por exemplo até três, substituintes como mencionado acima para arila substituída, de preferência independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alquilcarbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla. No caso de heterociclos incluindo um membro de anel de NH, os substituintes, até onde ligados por meio de um átomo de carbono ou oxigênio, podem de preferência ser ligados ao nitrogênio em vez do H.

Cicloalquila não substituída ou substituída é de preferência C_3-C_{10}-cicloalquila mono- ou policíclica, mais preferivelmente monocíclica, que pode incluir uma ou mais ligações duplas (por exemplo em cicloalquenila) e/ou triplas (por exemplo em cicloalquinila), e é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo um a três substituintes de preferência independentemente selecionados daqueles mencionados acima como substituintes para arila. Preferido é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila.

Acila é de preferência aril-carbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, heterociclilcarbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, cicloalquilcarbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, formila ou alquilcarbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, ou (especialmente se G é óxi ou de preferência se é NR4, especialmente imino

(NH)) no caso de acila R3 alquiloxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, aril-oxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, heterocicliloxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, cicloalquiloxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, carbamoíla (menos preferido), N-mono- ou N,N-di-(arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída ou alquila não substituída ou substituída)-aminocarbonila, sulfamoíla (menos preferido) ou N-mono- ou N,N-di-(arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída ou alquila não substituída ou substituída)-amino-sulfonila; com a condição de que em casos de porções ligadas a -oxicarbonila G seja NR4, de preferência NH; em que arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída e alquila não substituída ou substituída são de preferência como descrito acima. Preferido é C_1-C_7-alcanoíla, benzoíla ou naftoíla não substituída ou mono-, di- ou tri-(halo)-substituída, pirrolidinilcarbonila não substituída ou substituída por fenila, especialmente fenil-pirrolidinocarbonila, C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila (não substituída, substituída por halo ou C_1-C_7-alquila), C_1-C_7-alcoxicarbonila ou fenil-C_1-C_7-alquiloxicarbonila.

"-Oxicarbonil-" significa -O-C(=O)-, "aminocarbonila" significa no caso de mono-substituição -NH-C(=O)-, no caso de dupla substituição também o segundo hidrogênio é substituído pela porção correspondente. Por exemplo, C_1-C_7-alcoxicarbonila é C_1-C_7-alquil-O-C(=O)-, N,N-di-(C_1-C_7-alquil)aminocarbonila é (C_1-C_7-alquil)$_2$N-C(=O)-.

Alquileno é especialmente C_1-C_7-alquileno e pode ser ramificado ou linear; preferido é metileno (CH_2), etileno (CH_2CH_2), trimetileno ($CH_2CH_2CH_2$) ou propileno (CH_3-$CHCH_2$).

Em aril-alquila não substituída ou substituída, heterociclil-alquila não substituída ou substituída ou cicloalquil-alquila não substituída ou substituída, a parte de alquila é de preferência C_1-C_7-alquila, por exemplo em aril-C_1-C_7-alquila, heterociclil-C_1-C_7-alquila ou cicloalquil-C_1-C_7-alquila.

Em imino NR4 substituído, um substituinte de imino R4 é de preferência selecionado de acila, especialmente C_1-C_7-alcanoíla, fenilcarbonila (= benzoíla), C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila em que fenila é não substituída ou substituída por um a 3 grupos C_1-C_7-alquila, e especialmente de uma ou duas porções selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, arila, heterociclila e cicloalquila cada uma das quais é não substituída ou substituída e é de preferência como descrito acima para as correspondentes porções não substituídas ou substituídas. Preferido como NR4 é C_1-C_7-alcanoilimino, mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, naftil-C_1-C_7-alquil ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbonilimino (por exemplo 4-metoxibenzoilimino), ou especialmente mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-imino ou mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, fenil-C_1-C_7-alquil, naftil-C_1-C_7-alquil, C_3-C_8-cicloalquil, C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquil, C_1-C_7-alcóxi-naftil-C_1-C_7-alquil ou C_1-C_7-alcóxi-fenil-C_1-C_7-alquil)-imino.

Onde grupos tais como C(=O)NH ou CH_2CH_2 ou átomos tais como N são determinados, eles são ligados através das ligações indicadas na fórmula I (ou seus precursores), por conseguinte as ligações não são repetidas.

A expressão "onde em cada caso H é não substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definido acima se p é 1" significa que um H nas respectivas porções A ou D é substituído por R_1.

Nas porções A e D, as ligações ao resto da molécula são de modo que o nitrogênio (exceto se presente como um sal onde o nitrogênio também pode ligar um hidrogênio adicional) seja trivalente, o oxigênio seja divalente e o carbono seja tetravalente. Súlfur como S é divalente, como S(=O) tetravalente e como $S(O)_2$ hexavalente. Por conseguinte, como A, por exemplo, inclusive as ligações mostradas na fórmula I, CH_2 representa -CH_2-, $S(O)_{0-2}$ representa -$S(O)_{0-2}$-, CH=CH representa -CH=CH_2-, CH_2O representa -CH_2O-, $CH_2S(O)_{0-2}$ representa -$CH_2S(O)_{0-2}$-, CH_2NH representa -CH_2-NH-, C(=O)NH representa -C(=O)NH-, SO_2NH representa -SO_2NH. Como D, inclusive as ligações mostradas na fórmula I, N representa

nitrogênio com três ligações (duas para formar o anel, a terceira para ligar-se a E), CH representa CH com três ligações adicionais (duas para formar o anel, a terceira para ligar-se a E), em CH=C e CH_2-CH o carbono esquerdo tem uma ligação adicional para formar o anel e o carbono direito tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra para ligar-se a E), em CHO o carbono tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra a E) e O uma ligação adicional para formar o anel, em $CHS(O)_{0-2}$, o carbono tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra a E) e S uma ligação adicional para formar o anel, em CH_2N o carbono tem uma ligação adicional para completar o anel e N tem duas ligações adicionais (uma para formar o anel, uma para ligar-se a E), em NHCH o nitrogênio tem uma ligação adicional para completar o anel e o carbono tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, uma para ligar-se a E), em C(=O)N o carbono tem uma ligação adicional para completar o anel e o nitrogênio tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, uma para ligar-se a E) e em SO_2N, o súlfur tem uma ligação adicional para completar o anel e o nitrogênio tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra para ligar-se a E).

Geralmente, onde os substituintes estão presentes, eles substituem um hidrogênio, por exemplo no caso de R e/ou R_1.

Em uma modalidade, a presente invenção é relacionada a um composto da fórmula I de acordo com qualquer das reivindicações precedentes em que cada R_1, independentemente dos outros, (presente se $p > 0$) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_R$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -CO-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo; ou

fenila- ou naftila- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila;

R_2 é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída;

R_3 é alquila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, aril-alquila não substituída ou substituída, heterociclil-alquila não substituída ou substituída, cicloalquil-alquila não substituída ou substituída ou, se G é imino não substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

A é CH_2, O, CH=CH, ou CH_2CH_2 onde em cada caso H é não substituído ou um ou dois podem ser substituídos por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

D é N, CH, ou NHCH onde em cada caso um H se presente é não substituído ou um pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é óxi, (NR4) imino não substituído ou substituído, C(=O)NH ou C(=O)NR4, em que R4 é um substituinte de imino;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0; n é 0; e p é 0 (zero) ou 1;

ou um sal deste.

As seguintes modalidades preferidas das porções e símbolos na fórmula I podem ser empregadas independentemente um da outra para substituir definições mais gerais e desse modo para definir modalidades especialmente preferidas da invenção, onde as definições restantes das outras porções, respectivamente, podem ser mantidas amplas tais como definidas nas modalidades da invenções definidas acima ou abaixo.

<u>Definições preferidas para R_1</u>

R_1 é de preferência ausente (p é zero) ou é C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila. R_1 somente pode estar presente se pelo menos um dentre A ou D (sem R_1 sendo ligado) pode transportar um (= pelo menos um) hidrogênio. R_1 então substitui um hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 está ausente.

Em uma segunda modalidade, R_1 é um substituinte da fórmula

-(C_0-C_7-alquileno)-(X)R-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV-, de preferência-O-, -NV- e -CO-NV-, em que V é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo, de preferência C_1-C_7-alquila, tal como metila. Exemplos incluem (a) -(C_1-C_7-alquila como metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila ou n-heptila, de preferência metila, etila ou n-hexila, de preferência metila ou n-hexila;

(b) -(C_1-C_7-alquileno)-O-C_1-C_7-alquila, tal como -(C_1-C_7-alquileno)-O-C_1-C_4-alquila, de preferência - (C_1-C_5-alquileno)-O-C_1-C_3-alquila, tal como $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$, mais preferivelmente $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, de preferência-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$;

(c) -(C_1-C_7-alquileno)-OH, de preferência -(C_1-C_5-alquileno)-OH, tal como $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, mais preferivelmente $-CH_2CH_2CH_2OH$;

(d) -(C_1-C_7-alquileno)-O-(C_1-C_7-alquileno)-O-C_1-C_7-alquila, tal como -(C_1-C_4-alquileno)-O-(C_1-C_4-alquileno)-O-C_1-C_4-alquila, de preferência -(C_1-C_2-alquileno)-O-(C_1-C_3-alquileno)-O-C_1-C_2-alquila, tal como $-H_2OCH_2CH_2OCH_3$;

(e) -(C_1-C_7-alquileno)-C(O)N(C_1-C_4-alquil)-C_1-C_7-alquila, tal como -(C_1-C_4-alquileno)-C(O)N(C_1-C_2-alquil)-C_1-C_4-alquila, de preferência - $CH_2CH_2CH_2$-C(O)N(metil)-CH_3.

Mais preferidos são os exemplos de (a) e (b).

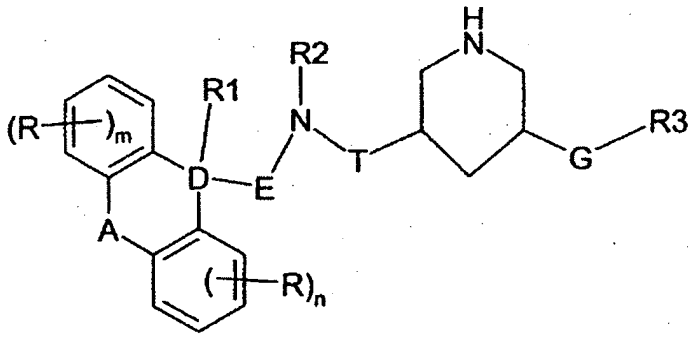
Em uma terceira modalidade, R_1 é fenil-C_1-C_7-alquila, tal como fenil-C_1-C_4-alquila, de preferência fenil-CH_2CH_2- ou fenil-$CH_2CH_2CH_2$-, por meio de fenila é não substituída ou substituída com C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, ciano, ou hidróxi-C_1-C_7-alquila, de

preferência não substituído.

Em uma quarta modalidade, R_1 é heterociclil-C_1-C_7-alquila, tal como heterociclil-C_1-C_6-alquila, de preferência heterociclil-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, segundo o que heterociclila é de preferência mono- ou bicíclica, mais preferivelmente monocíclica, tal como anel de 5 ou 6 membros que é de preferência aromático ou saturado mais preferivelmente saturado, contendo 1, 2 or 3, tal como 2, heteroátomos selecionados de N e O. Exemplos preferidos de heterociclila incluem morfolinila, piperidinila e piperazinila, de preferência morfolinila. O anel heterocíclico é não substituído ou substituído com C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, ciano, ou hidróxi-C_1-C_7-alquila, de preferência não substituído.

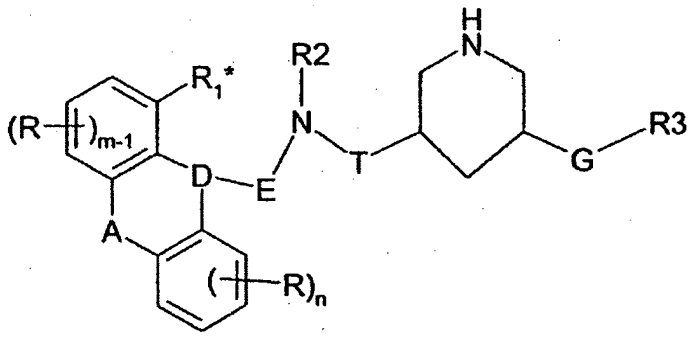
Mais preferivelmente R_1 é tal como definido em (b).

R_1 é de preferência ligado a D em um composto da fórmula I, tal como descrito na seguinte fórmula I* que representa uma classe preferida de compostos da fórmula I,



em que R_1, R2, R3, R, A, D, E, T, G, m e n têm os significados dados acima ou de preferência abaixo para um composto da fórmula I; ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) destes.

Alternativamente, R_1 pode estar ausente (p = 0) e uma porção R pode ter o significado de R_1 como determinado aqui acima ou aqui abaixo, de forma que também um composto da fórmula I**



em que R2, R3, R, A, D, E, T, G, m e n têm os significados dados acima ou de preferência abaixo para um composto da fórmula I em que em vez de um R uma porção R_1* está presente a qual tem os significados de R_1 dados acima ou de preferência abaixo para um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Definições preferidas para R2

R2 é de preferência hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou aril-C_1-C_7-alquila não substituída ou substituída, por exemplo hidrogênio, C_1-C_4-alquila ou fenil-C_1-C_4-alquila em que fenila é não substituída ou substituída por halo, especialmente cloro, mais preferivelmente R2 é hidrogênio ou, C_1-C_4-alquila como metila. R2 é Hidrogênio especialmente preferido.

Definições preferidas para R3 e G

R3 é tal como definido nas reivindicações, de preferência R3 é em uma primeira modalidade acila tal como definido aqui, mais preferivelmente um grupo acila como apresentado abaixo nas modalidades (a) a (g):

(a) Em uma modalidade, R3 é sulfonila de arila não substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de arila do substituinte de acila são fenila e naftila, mais preferivelmente fenila. Quando a porção de arila é substituída, é de preferência mono-, di- ou tri- substituída, mais preferivelmente mono- ou di-substituída. Substituintes adequados para a porção de arila são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, O-fenila, halo, hidróxi, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, ciano, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-

alquila, N-C_1-C_7-dialquilamino-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-alcanoil-N - C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, C_1-C_7-alquilsulfonila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alquila, N-C_1-C_7-alquilcarbamoil-C_1-C_7-alquila, N-C_1-C_7-haloalquilcarbamoil-C_1-C_7-alquila, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alquilcarbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alquilóxi-C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alquileterociclila e heterociclila, segundo o que heterociclila é de preferência uma porção monocíclica de preferência com um anel de 5 ou 6 membros que pode ser saturada, parcialmente não saturada ou aromática, de preferência saturada ou aromática, e contendo de preferência 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O;

mais preferivelmente C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, O-fenila, halo, hidróxi, ciano, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-dialquilamino-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alquileterociclila e heterociclila, segundo o que heterociclila é tal como definido acima,

em particular, metila, O-metila, Cl, F, CN, OCF_3, $OCHF_2$, CF_3, $NH(CO)CH_3$, OPh, OH, $C(O)CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, CH_2-morfolino, metilsulfonila, e pirazolila.

(b) Em uma modalidade, R3 é sulfonila de heterociclila não substituída ou substituída. A porção de heterociclila é de preferência mono- ou bicíclica, mais preferivelmente bicíclica. Preferidos são os sistemas de anéis aromáticos, ou sistemas de anéis parcialmente saturados, segundo o que em particular um dos anéis é aromático e o outro é saturado ou parcialmente saturado, mais preferidos são os parcialmente saturados. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 2, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. O sistema de anel pode conter de preferência

uma porção de oxo. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis bicíclicos de 9- a 11-, de preferência 10 membros, contendo 1 ou 2 de um nitrogênio ou um átomo de oxigênio, em particular, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila, 3,4-diidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 3,4-diidro-1H-quinolin-2-onila, 2,3-diidrobenzofuranila, 1,3-diidro-indol-2-onila, benzo[1,2,5]tiadiazolila, 2,3-diidro-1H-indolila, benzotiofenila, e 3,4-diidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepinila, ou anéis monocíclicos de 5- ou 6 membros, de preferência contendo um átomo S ou um átomo N, em particular piridila e tiofenila onde cada heterociclila é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, carbóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alquila, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alquilóxi-C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carboxila, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou heterociclila segundo o que heterociclila é de preferência uma porção monocíclica de preferência com um anel de 5 ou 6 membros que pode ser saturado, parcialmente não saturado ou aromático, de preferência aromático, e contendo de preferência 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O; mais preferivelmente C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoíla, ou heterociclila tal como definido acima, em particular metila, CF_3, $C(O)CH_3$ e oxazolila. Mais preferivelmente heterociclila é não substituída.

(c) Em uma modalidade, R3 é sulfonila de alquila não substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que pode ser substituída ou não substituída. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila ou terc-butila, mais preferivelmente metila, etila ou isopropila, mais preferivelmente metila ou etila. A porção de alquila pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou tri-substituída, mais preferivelmente mono- ou tri-substituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos

aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, não substituído ou substituída, de preferência não substituído, fenila, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano, mais preferivelmente halo tal como F ou fenila.

(d) Em uma modalidade, R3 é não sulfonila de cicloalquila substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de cicloalquila são C_3-C_8-alquila que podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos preferidos incluem ciclopropila, ciclipentila e cicloexila, mais preferivelmente ciclopropila. A porção de cicloalquila é de preferência não substituída.

(e) Em uma modalidade, R3 é carbonila de alquila não substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila ou terc-butila, mais preferivelmente metila, etila ou sec-butila, de preferência metila ou sec-butila. A porção de alquila, em particular metila, pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou tri-substituída, mais preferivelmente mono-substituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, não substituídos ou substituídos (por exemplo com -C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi) fenila, substituída ou não substituída, de preferência não substituída, heterociclila, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano, segundo o que a porção de heterociclila é nesta conexão de preferência mono-cíclico aromático ou saturado. Preferidos são os sistemas de anéis aromáticos. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente S ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 6 membros de preferência contendo um átomo de nitrogênio em particular piridila. Mais preferivelmente substituintes em alquila são fenila ou piridila substituída ou não substituída.

(f) Em uma modalidade, R3 é alquiloxicarbonila não substituída

ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila ou terc-butila, mais preferivelmente metila, etila ou terc-butila, mais preferivelmente metila ou terc-butila. A porção de alquila, em particular metila pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou tri-substituída, mais preferivelmente mono-substituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, fenila não substituída ou substituída (por exemplo com C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi), heterociclila substituída ou não substituída, mais preferivelmente não substituída, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano, segundo o que a porção de heterociclila é nesta conexão de preferência mono-cíclica aromática ou saturada. Preferidos são os sistemas de anéis saturados. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N, Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 5 ou 6 membros de preferência contendo um átomo de oxigênio, em particular tetraidrofuranila ou tetraidropiranila. Mais preferivelmente substituintes em alquila são tetraidrofuranila ou tetraidropiranila.

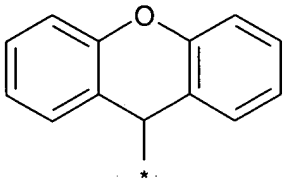
(g) Em uma modalidade, R3 é heterocicliloxicarbonila não substituído ou substituído. Exemplos preferidos para a porção de heterociclila são anéis mono-cíclicos aromáticos ou saturados. Preferidos são sistemas de anéis saturados. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 5 ou 6 membros de preferência contendo um átomo de oxigênio de preferência, em particular tetraidrofuranila ou tetraidropiranila. Substituintes mais preferidos em alquila são tetraidrofuranila ou tetraidropiranila.

Quando R3 for acila, R_1 está de preferência presente e tal como

definido aqui. Quando R3 for acila, T é de preferência C(O). Quando R3 for acila, G é de preferência imino com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila.

Em uma segunda modalidade, R3 é alquila não substituída ou substituída. Exemplos preferidos para alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que podem ser substituídos ou não substituídos. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila, terc-butila, ou neopentila, mais preferivelmente metila, etila ou isopropila, sec-butila, neopentila de preferência metila, etila, sec-butila, neopentila. A porção de alquila pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou tri-substituída, mais preferivelmente mono- ou tri-substituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, fenila não substituída ou substituída, de preferência não substituída, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-mono- ou dialquila amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano. Mais preferivelmente OH ou amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-mono- ou dialquila amino-C_1-C_7-alquila, tal como $CH_2N(CH_3)_2$. Mais preferivelmente, alquila de cadeia linear é não substituída e alquila ramificada é substituída ou não substituída.

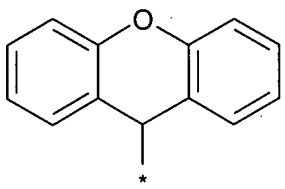
Quando R3 for alquila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for alquila, T é de preferência C(O). Quando R3 for alquila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for alquila, G é de preferência imino com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila, mais preferivelmente etila. Alternativamente, quando R3 for alquila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila. Quando R3 é alquila que a porção tricíclica é de preferência



Em uma terceira modalidade, R3 é alquila de cicloalquila não substituída ou substituída. Exemplos incluem C_1-C_4-alquila de cicloalquila,

tal como C_1-C_2-alquila de cicloalquila, de preferência cicloalquil-CH_2-. Exemplos preferidos para a porção de cicloalquila são anéis monocíclicos, de preferência C_3-C_7-cicloalquila, mais preferivelmente C_3, C_4, C_5 e C_6-cicloalquila, mais preferivelmente cicloexila. A porção de cicloalquila pode ser substituída ou não substituída. Quando a porção de cicloalquila é substituída, ela é de preferência mono-substituída. Substituintes adequados para a porção de cicloalquila são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, fenila não substituída ou substituída, naftila, fenil- ou naftilóxi não substituído ou substituído, de preferência não substituído, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi não substituído ou substituído, de preferência não substituído, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, e ciano, mais preferivelmente fenila ou naftila. Mais preferivelmente, a porção de cicloalquila é não substituída.

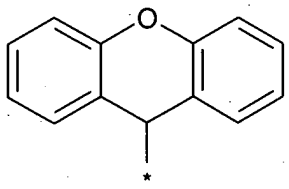
Quando R3 for cicloalquila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for cicloalquila, T é de preferência C(O). Quando R3 for cicloalquila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for cicloalquila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 que é H ou C_1-C_7-alquila tal como etila. Quando R3 é cicloalquila a porção tricíclica é de preferência



Em uma quarta modalidade, R3 é alquila de arila não substituída ou substituída. Exemplos incluem C_1-C_4-alquila de arila, tal como arila C_1-C_3-alquila, de preferência aril-CH_2- e aril-CH_2-CH_2-. Exemplos preferidos das porções de arila incluem fenila ou naftila, mais preferivelmente fenila. Quando a porção de arila é substituída, ela é de preferência mono- ou di-substituída. Substituintes adequados são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, ciano, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-

alcanoil-N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, em particular, metila, O-metila, Cl, Br, CN, metoxipropilóxi, N(metoxipropil)-amino, N(acetil)-amino, e N(metoxipropil)(acetil)-amino. Mais de preferência arila é não substituída ou di-substituída com OMe.

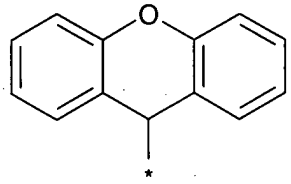
Quando R3 for alquila de arila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for alquila de arila, T é de preferência C(O). Quando R3 for alquila de arila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for alquila de arila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila tal como metila ou etila. Quando R3 for alquila de arila, a porção tricíclica é de preferência



Em uma quinta modalidade, R3 é alquila de heterociclila não substituída ou substituída. Exemplos incluem C_1-C_4-alquila de heterociclila, tal como C_1-C_3-alquila de heterociclila, de preferência heterociclil-CH_2- e heterociclil-CH_2-CH_2-. A porção de heterociclila de preferência mono- ou bicíclica. Preferidos são sistemas de anéis saturados, aromáticos, ou parcialmente saturados, segundo o que em particular um dos anéis é aromático e o outro é saturado ou parcialmente saturado. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 9 a 11, de preferência 10, membros bicíclicos de preferência parcialmente saturados, de preferência contendo um átomo de oxigênio, em particular, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxinila, ou anéis de 5 a 6 membros monocíclicos de preferência aromáticos ou saturados contendo 1ou 2 heteroátomos selecionados de N e O, em particular, piridila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila ou [1,3]dioxalanila, onde cada heterociclila é não substituída ou substituída por uma ou mais, por exemplo até três substituintes. Substituintes adequados são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-

alquila, halo, ciano, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-alcanoil-N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, em particular, metila, O-metila, Cl, Br, CN, metoxipropilóxi, N(metoxipropil)-amino, N(acetil)-amino, e N(metoxipropil)(acetil)-amino. De preferência heterociclila é não substituída ou substituída com OMe.

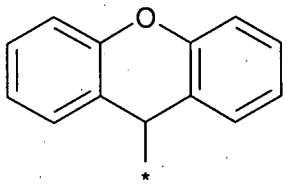
Quando R3 for alquila de heterociclila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for alquila de heterociclila, T é de preferência C(O). Quando R3 for alquila de heterociclila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for alquila de heterociclila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila tal como metila, etila ou propila. Quando R3 é alquila de heterociclila a porção tricíclica é de preferência



Em uma sexta modalidade, R3 é heterociclila não substituída ou substituída. A porção de heterociclila de preferência mono- ou bicíclica, mais preferivelmente monocíclica. Preferidos são sistemas de anéis saturados, aromáticos, ou parcialmente saturados, segundo o que em particular um dos anéis é aromático e o outro é saturado ou parcialmente saturado, é mais preferivelmente. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 5 ou 6 membros de preferência monocíclicos saturados contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O, em particular, pirrolidinila e piperidinila onde cada heterociclila é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes. Substituintes adequados são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, ciano, hidróxi, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, carbóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino,

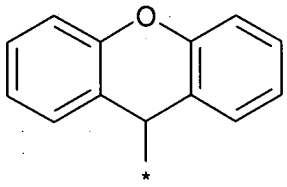
N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-alcanoil-N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, em particular, hidroxila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcoxicarbonila. Mais preferivelmente heterociclila é não substituída ou substituída com OH, -(CO)NH_2, -C(O)OMe ou CH_2OMe.

Quando R3 for heterociclila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for heterociclila, T é de preferência C(O). Quando R3 for heterociclila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for heterociclila, G é de preferência óxi. Quando R3 é heterociclila a porção tricíclica é de preferência



Em uma modalidade, G é de preferência imino (NH), C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila.

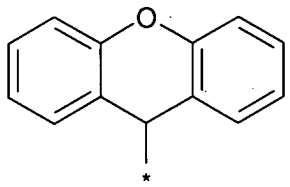
Em uma primeira modalidade G é óxi. Quando G for óxi, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando G for óxi, T é de preferência C(O). Quando G for óxi, E é de preferência CH_2. Quando G for óxi, R3 é de preferência heterociclila. Quando G é óxi a porção tricíclica é de preferência



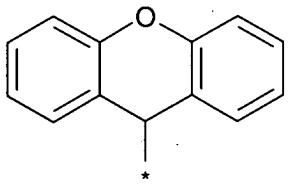
Em uma segunda modalidade, G é imino não substituído (NH).

Em uma terceira modalidade G é imino substituído (NR4) em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila. Quando G é imino substituído (NR4), R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando G é imino substituído (NR4), T é de preferência C(O). Quando G é substituído imino (NR4), E é de preferência CH_2. Quando G é imino substituído (NR4), R3 é de preferência especificamente acila como definido em (a) a (g), mais preferivelmente um dentre (a), (c), (e), (f) e

(g), ou é C_1-C_4-alquila não substituída ou substituída. Quando G é imino substituído (NR4) a porção tricíclica é de preferência



Em uma quarta modalidade, G é C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila. Quando G for C(=O)NR4, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, T é de preferência C(O). Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, E é de preferência CH_2. Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, R3 é de preferência alquila de arila, alquila de heterociclila, C_1-C_4-alquila. Adicionalmente, quando G for C(=O)NH, R3 é também de preferência C_1-C_4-alquila de cicloalquila. Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, a porção tricíclica é de preferência



Em uma modalidade, R3 é de preferência arila não substituída ou substituída, especialmente fenila; ou se G é NH ou NR4, de preferência NH, arilsulfonila não substituída ou substituída, por exemplo C_1-C_7-alquila-, halo- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila; ou alquiloxicarbonila não substituída ou substituída, por exemplo C_1-C_7-alcoxicarbonila; ou se G é C(=O)NH ou C(=O)NR4, de preferência C(=O)NH, C_1-C_7-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila.

G é de preferência imino (NH), C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila.

Em outra possível modalidade preferida, G-R3 é hidrogênio. Porém, preferidos são os compostos da fórmula I em que G-R3 tem um dos significados dados na presente descrição exceto hidrogênio.

Definições preferidas para R

R é selecionado do grupo de porções mencionado para R acima ou, se p = 0, um ou mais, de preferência 1 R pode ter um dos significados dados para R_1 acima.

Definições preferidas para A e D

Na definição de A, CH_2O, $CH_2S(O)_{0-2}$, CH_2NH, C(=O)NH ou SO_2NH inclui ambas as orientações da porção respectiva, que é também, a orientação invertida (como OCH_2, $S(O)_{0-2}CH_2$, $NHCH_2$, NHC(=O) ou $NHSO_2$, respectivamente), mas apenas uma destas orientações se encontradas em cada molécula ou composto único de fórmula I.

Na definição de D, CH=C*, CH_2CH*, *$CHS(O)_{0-2}$, CH_2N*, *CHNH, C(=O)N* ou SO_2N* inclui ambas possíveis orientações da porção respectiva, que é, também a orientação invertida (como *C=CH, *$CHCH_2$, $S(O)_{0-2}C$*H, *NCH_2, NHCH*, *NC(=O) ou *NSO_2, respectivamente), mas apenas uma destas orientações se encontradas em cada molécula ou composto único de fórmula I. O asterisco indica a posição da ligação para E.

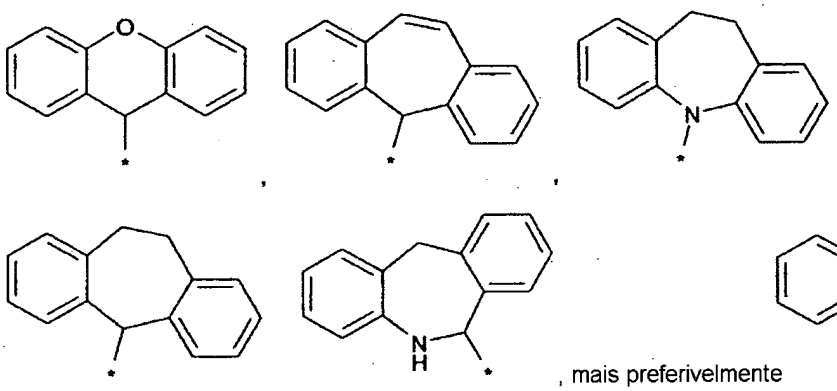
Onde um substituinte Rx está presente em A, este é selecionado de C_1-C_7-alquila#, hidróxi-C_1-C_7-alquila#, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila#, hidróxi(#), halo, C_1-C_7-alcóxi(#), halo-C_1-C_7-alquila#, amino(#), N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino(#), C_1-C_4-alcoxicarbonila#, C_3-C_7-cicloalquila#ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila#, onde especialmente apenas as porções marcadas com # podem ser ligadas a um nitrogênio, aquelas marcadas com (#) com preferência inferior.

A é de preferência O, CH_2 (metileno) ou CH_2CH_2 (etileno), mais de preferência O.

D é de preferência CH, CR_1, N, CH=C ou NHCH, mais preferivelmente CH ou CR_1.

Mais de preferência, pelo menos um heteroátomo selecionado de O, S ou N está presente no anel central com A e D na fórmula I, ou este anel central tem pelo menos sete membros de anel.

Exemplos preferidos dos anéis formados por A e D são:



, mais preferivelmente

Definições preferidas de E e T

E é de preferência metileno, etileno, hidroxitrimetileno (especialmente 2-hidróxi-trimetileno) ou carbonila; de preferência, se E for metileno, etileno ou hidroxitrimetileno, em seguida T é metileno ou carbonila; ou se T é metileno, então E é carbonila, metileno, etileno ou hidroxitrimetileno. Mais preferivelmente, E é metileno.

T é de preferência metileno ou carbonila, mais preferivelmente carbonila.

Definições preferidas de m, n e p

Cada um dentre m, n e p é de preferência 0 ou 1, mais preferivelmente ou m é 0 (zero) e n é 1ou n é 1 e m é 0 (zero). Em uma modalidade preferida ambos n e m são 0. De preferência p é 0 ou 1 mais preferivelmente 1.

Em todas as definições acima a pessoa tendo versatilidade na técnica, sem experimentação ou considerações indevidas, será capaz de reconhecer quais são relevantes (por exemplo aquelas que são suficientemente estáveis para a fabricação de produtos farmacêuticos, por exemplo tendo uma meia-vida de mais de 30 segundos ou formam equilíbrios tautoméricos estáveis) e desse modo são de preferência abrangidos pelas reivindicações presentes e que somente ligações e substituições quimicamente possíveis (por exemplo no caso de ligações duplas ou triplas, grupos amino ou hidróxi transportado hidrogênio e outros mais) são abrangidas, assim como formas tautoméricas onde presentes. Por exemplo, de preferência, por razões de estabilidade ou viabilidade química, em-G-R3 G e a ligação de átomo como parte de R3 não são

simultaneamente óxi mais óxi, tio mais óxi, óxi mais tio ou tio mais tio. Os substituintes ligando-se por meio de um O ou S que faz parte deles de preferência não são ligados a nitrogênio por exemplo nos anéis.

Sais são especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I. Eles podem ser formados onde grupos de formação de sal, tais como grupos acídicos ou básicos, estão presentes os quais podem existir em forma dissociada pelo menos parcialmente, por exemplo em uma faixa de pH de 4 a 10 em soluções aquosas, ou podem ser isolados na forma sólida, especialmente cristalina.

Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição ácidos, de preferência com ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos de fórmula I com um átomo de nitrogênio básico (por exemplo imino ou amino), especialmente sais farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo ácidos halogenos, tais como ácido hidroclórico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo ácidos carboxílicos, fosfônicos, sulfônicos ou sulfâmico, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido sucínico, ácido cítrico, aminoácidos, tal como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaléico, ácido benzóico, ácido metano- ou etano-sulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido N-cicloexilsulfâmico, ácido- N-metil-, N-etil- ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos protônicos orgânicos, tal como ácido ascórbico.

Na presença de radicais negativamente carregados, tais como sais de carbóxi ou sulfo, podem ser também formados com bases, por exemplo sais de metal ou amônio, tais como sais de metal de álcali ou metal alcalino terroso, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de amônio com amônio ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo bases de trietilamina ou tri(2-hidroxietil)amina, ou heterocíclica, por exemplo N-etil-piperidina ou N,N'-dimetilpiperazina.

Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na

mesma molécula, um composto de fórmula I pode também formar sais internos.

Para propósitos de isolamento ou purificação é também possível empregar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para emprego terapêutico, somente sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (onde aplicável compreendido em preparações farmacêuticas), e estes são por conseguinte preferidos.

Devido à relação íntima entre os compostos em forma livre e na forma de seus sais, inclusive aqueles sais que podem ser empregados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos compostos ou sais destes, qualquer referência a "compostos", "materiais de partida" e "intermediários" aqui anteriormente e daqui em diante, especialmente ao(s) composto(s) da fórmula I, deve ser entendida como referência também a um ou mais sais destes ou uma mistura de um composto livre correspondente e um ou mais sais deste, cada um dos quais é pretendido para incluir também qualquer solvato, precursor metabólico tal como éster ou amida do composto de fórmula I, ou sal de qualquer um ou mais destes, quando adequado e conveniente e se não explicitamente mencionado de outra forma. Diferentes formas de cristais podem ser obteníveis e por conseguinte estão também incluídas.

Onde a forma plural é empregada para compostos, materiais de partida, intermediários, sais, preparações farmacêuticas, doenças, distúrbios e outros mais, esta é pretendida para significar um (preferido) ou mais composto(s), sal(is), preparação(ões) farmacêutica(s), doença(s), distúrbio(s) isolados ou similares, onde o singular ou o artigo indefinido ("um", "uma") é empregado, este é pretendido para incluir o plural ou de preferência o singular.

Os compostos da presente invenção possuem um ou mais ou se G-R3 é outro diferente de hidrogênio dois ou mais centros assimétricos, dependendo da escolha dos substituintes. As configurações absolutas preferidas são tais como indicadas aqui especificamente. Entretanto,

qualquer possível diastereoisômeros isolados ou puros, enantiômeros e enantiômeros geométrico, e misturas destes, por exemplo, racematos, são abrangidos pela presente invenção.

Tal como descrito aqui acima, a presente invenção fornece derivados de piperidina 3,5-substituída de fórmula I, estes compostos para emprego no tratamento (profilático e/ou terapêutico) de uma doença (= condição, distúrbio) em um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, de preferência de uma doença dependente da atividade de renina (especialmente inadequada), uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I, métodos para preparação do referido composto ou preparação farmacêutica, e métodos de tratamento de condições dependentes da atividade de renina (especialmente inadequada) por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I, ou uma composição farmacêutica deste.

Atividade de renina "inadequada" de preferência refere-se a um estado de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, onde a renina apresenta uma atividade de renina que é muito elevada na determinada situação (por exemplo devido a uma ou mais dentre desregulação, super-expressão por exemplo devido a amplificação de gene ou recombinação de cromossoma ou infecção por microorganismos tais como vírus que expressam um gene anormal, atividade anormal por exemplo conduzindo a uma especificidade de substrato errônea ou uma renina hiperativa por exemplo produzida em quantidades normais, atividade muito baixa de trilhas de remoção de produto de atividade de renina, alta concentração de substrato e/ou similares conduz a ou sustenta uma doença ou distúrbio dependente de renina como mencionado acima e abaixo, por exemplo por atividade de renina muito elevada. Tal atividade de renina inadequada pode, por exemplo, compreender uma atividade mais elevada do que o normal, ou também uma atividade na faixa normal ou até mesmo abaixo do normal que, entretanto, devido a processos precedentes, paralelos e ou subseqüentes, por exemplo sinalização, efeito regulador sobre outros processos, concentração de substrato ou produto mais elevado

e outros mais, conduz a sustento ou manutenção direta ou indireta de uma doença ou distúrbio, e/ou uma atividade que sustenta a erupção e/ou presença de uma doença ou distúrbio de qualquer outro maneira. A atividade inadequada de renina pode ou pode não ser dependente de outros mecanismos paralelos suportando distúrbio ou doença, e/ou o efeito profilático ou terapêutico pode ou não pode incluir outros mecanismos além da inibição de renina. Por conseguinte "dependente" deve ser interpretado como "dependente entre outros" (especialmente em casos onde uma doença ou distúrbio é realmente dependente exclusivamente somente da renina) de preferência como "dependente principalmente", mais preferivelmente como "dependente essencialmente apenas". Uma doença dependente de atividade (especialmente inadequada) de renina também pode ser exatamente definida como uma que responde a modulação de atividade de renina, especialmente respondendo de um modo benéfico (por exemplo redução da pressão sanguínea e/ou melhora dos sintomas associados com qualquer uma ou mais das outras doenças mencionadas aqui) em caso de inibição de renina.

Onde uma doença ou distúrbio dependendo de atividade inadequada de uma renina é mencionada (tal como na definição de "emprego" no parágrafo seguinte) e também especialmente onde um composto da fórmula I é mencionado para emprego no diagnóstico ou tratamento terapêutico que é de preferência o tratamento de uma doença ou distúrbio dependente da atividade de renina inadequada, isto refere-se de preferência a qualquer uma ou mais doenças ou distúrbios que dependem de atividade inadequada de renina natural (especialmente humana) e/ou uma ou mais formas alteradas, alélicas ou mutadas desta.

Onde subseqüentemente ou acima o termo "emprego" é mencionado (como verbo ou substantivo) (relativo ao emprego de um composto da fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um método de emprego deste), este (se não indicado diferentemente ou for interpretado diferentemente no contexto) inclui qualquer uma ou mais das seguintes modalidades da invenção, respectivamente (se não estabelecido

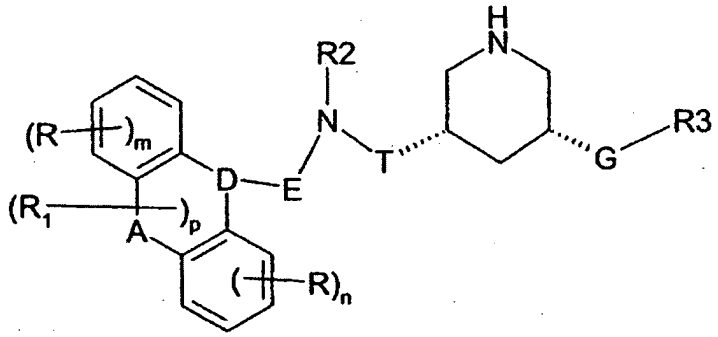
de outra forma): o emprego no tratamento de uma doença ou distúrbio que depende da atividade (especialmente inadequada) de renina, o emprego para a produção de composições farmacêuticas para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio que dependem da atividade (especialmente inadequada) de renina; um método de emprego de um ou mais compostos da fórmula I no tratamento de uma doença ou distúrbio que dependem da atividade (especialmente inadequada) de renina; uma preparação farmacêutica compreendendo um ou mais compostos da fórmula I para o tratamento de uma doença ou distúrbio que dependem da atividade (especialmente inadequada) de renina; e um ou mais compostos da fórmula I para emprego no tratamento de uma doença ou distúrbio em um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, de preferência uma doença que depende da atividade (especialmente inadequada) de renina; quando adequado e conveniente, se não estabelecido de outra forma.

Os termos "tratar", "tratamento" ou "terapia" referem-se ao tratamento profilático (por exemplo retardando ou prevenindo o início de uma doença ou distúrbio) ou de preferência terapêutico (incluindo mas não limitado a preventivo, retardamento de início e/ou progressão, paliativo, cura, alívio de sintoma, redução de sintoma, melhora da condição do paciente, modulação de renina e/ou inibição de renina) da(s) referida(s) doença(s) ou distúrbio(s), especialmente das uma ou mais doenças ou distúrbios mencionados acima ou abaixo.

Modalidades preferidas de acordo com a invenção

Os grupos de modalidades preferidas da invenção mencionadas abaixo não devem ser consideradas como exclusivas, particularmente, por exemplo, afim de substituir expressões gerais ou símbolos com definições mais específicas, partes desses grupos de compostos podem ser intercambiados ou cambiados empregando-se as definições dadas acima, ou omitidos, quando adequado, e cada uma das definições mais específicas, independente de quaisquer outras, pode ser introduzidas independentemente de ou junto com uma ou mais outras definições mais específicas para outras expressões ou símbolos mais gerais.

Particularmente preferido é um composto da fórmula I com uma configuração dada na fórmula IA seguinte:



em que R_1, R2, R3, R, A, D, E, T, G, m, n e p são como definido para um composto da fórmula I, de preferência como determinado sob as modalidades preferidas de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Preferido é um composto da fórmula I em que

R_1 se presente (presente se p = 1) é de preferência um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-($X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-($Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenila - ou naftil-C_1-C_7-alquila;

or é C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro,

amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila em que fenila é não substituída ou substituída por halo;

R3 é arila não substituída ou substituída, especialmente fenila, não substituída ou substituída C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila, alquila, especialmente C_1-C_7-alquila, ou, se G é o NH, é não substituída ou substituída arilsulfonila, por exemplo (C_1-C_7-alquil) - ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila, ou alcoxicarbonila, especialmente C_1-C_7-alquiloxicarbonila;

R é C_1-C_4-alquila, halo-C_1-C_4-alquila, hidróxi, C_1-C_4-alcóxi, amino, N-mono- ou e/ou de N,N-di-(C_1-C_4-alquila alcanoil)-amino, carbamoíla, sulfamoíla, ciano ou especialmente halo; ou, se p é zero, um R se presente pode ser R_1 tal como definido acima;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2 onde em cada caso um H é não substituído ou pode

ser substituído por uma porção onde em cada caso H é não substituído (preferido) ou um H pode ser substituído por uma porção Rx selecionada de C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi, halo, C_1-C_4-alcóxi, halo-C_1-C_4-alquila, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino, C_1-C_4-alcoxicarbonila, C_3-C_7-cicloalquila ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila;

ou G-R3 junto é hidrogênio;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Mais preferido é um composto da fórmula I, em que

R_1 se presente (presente se p = 1) é C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila; onde se presente R_1 é de preferência ligado como mostrado na fórmula I* acima;

R2 é hidrogênio ou C_1-C_7-alquila;

R3 é C3-C8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila, especialmente cicloexilmetila, C_1-C_7-alquila, especialmente metila, ou, se G for NH, é (C_1-C_7-alquil)- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila ou C_1-C_7-alcoxicarbonila;

R é halo, especialmente cloro;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

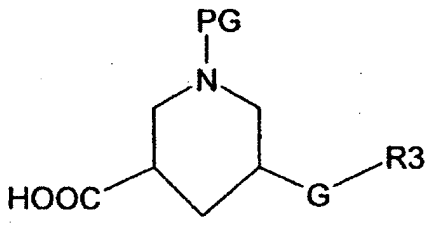
Um grupo preferido diferente de compostos da fórmula I refere-se a um análogo dos compostos descritos no parágrafo imediatamente precedente em que R_1, R2, R, A, D, E, T, n, m e p são tais como definidos lá mas G-R3 é hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Modalidades particulares da invenção, especialmente dos compostos da fórmula I e/ou sais destes, são fornecidas nos Exemplos - a invenção por conseguinte, em uma modalidade muito preferida, refere-se a um composto da fórmula I, ou um sal deste, selecionado dos compostos dados nos Exemplos, assim como o emprego deste.

Processo de produção

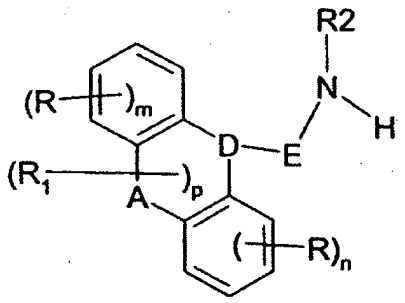
Um composto de fórmula I, ou um sal deste, é preparado analogamente a métodos que, para outros compostos, é em princípio conhecido na técnica, de forma que para os novos compostos da fórmula I o processo é pelo menos novo como processo por analogia, especialmente como descrito ou em analogia para métodos descritos aqui nos Exemplos ilustrativos, ou modificações destes, de preferência em geral por

(A) reação de um ácido carbônico da fórmula II,



(II)

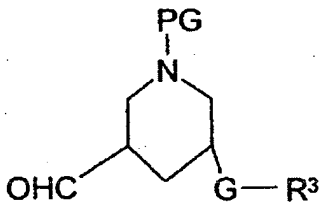
ou um derivado reativo deste, em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com uma amina da fórmula III,



(III)

em que R_1, R2, R, A, D, E, n, m e p são tais como definidos para um composto da fórmula I; ou

(B) para a síntese de um composto da fórmula I em que T é metileno e R_1, R2, R3, R, A, D, E, G, m, n e p têm os significados dados acima ou abaixo para um composto da fórmula I, reação de um aldeído da fórmula IV,

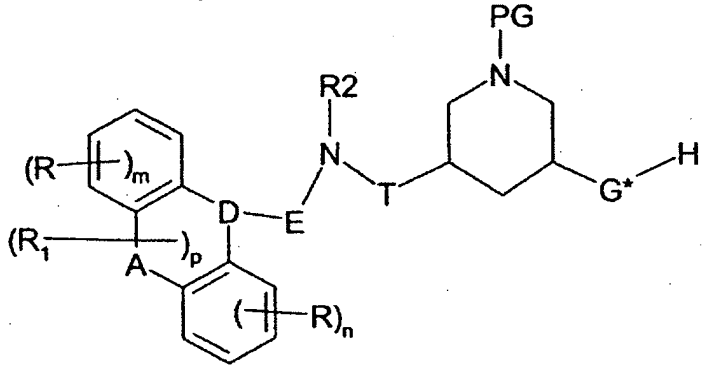


(IV)

em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com um composto de amino da fórmula III tal como definido acima sob condições para aminação redutiva;

ou

(C) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é imino, oxo ou tio, reação de um composto da fórmula V,



(V)

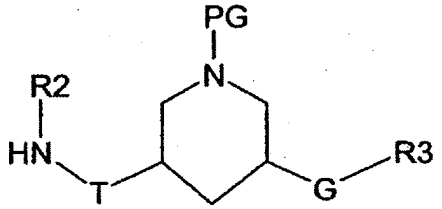
em que R_1, R2, R, A, D, E, T, n, m e p são como definido para um composto

da fórmula I, G* é imino, óxi ou tio e PG é um grupo de proteção, especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com um composto da fórmula VI,

R3-LG (VI)

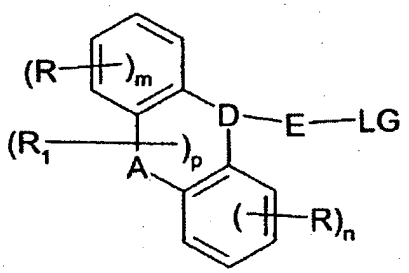
em que R3 é como definido para um composto da fórmula I e LG é um grupo partida, ou

(D) reação de um composto da fórmula VII,



(VII)

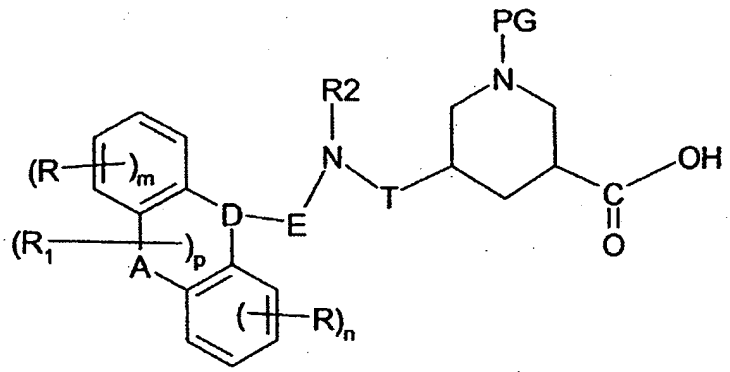
em que R2, R3, G e T são como definido para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, com um composto da fórmula VIII,



(VIII)

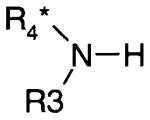
em que R_1, R, A, D, E, m, n e p são como definido para um composto da fórmula I e LG é um grupo partida; ou

(E) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é C(=O)NR4 ou C(=O)NH e T é carbóxi, reação de um composto da fórmula IX,



(IX)

em que R_1, R2, R, A, D, E, T, m, n e p são como definidas para um composto da fórmula I, com uma amina da fórmula X,



em que R_4^* é hidrogênio ou R4 como definido para um composto da fórmula I aqui acima ou aqui abaixo e R3 é tal como definido para um composto da fórmula I aqui acima ou aqui abaixo;

e, se desejado, subseqüente a qualquer uma ou mais das variantes de processo mencionadas acima conversão de um composto obtenível da fórmula I ou uma forma protegida deste em um composto diferente da fórmula I, conversão de um sal de um composto obtenível de fórmula I no composto livre ou um sal diferente, conversão de um composto livre obtenível de fórmula I em um sal deste, e/ou separação de uma mistura obtenível de isômeros de um composto de fórmula I em isômeros individuais;

onde em qualquer dos materiais de partida (especialmente das fórmulas II a IV), além dos grupos de proteção específicos mencionados, outros grupos de proteção podem estar presentes, e quaisquer grupos de proteção são removidos em uma fase adequada a fim de obter-se um composto correspondente da fórmula I, ou um sal deste.

Condições de Reação preferidas

As condições de reação preferidas para as reações mencionadas acima, assim como para as transformações e conversões, são como segue (ou análogas aos métodos empregados nos Exemplos ou como descritas nestes):

A reação em (A) entre um ácido da fórmula II, ou um derivado reativo deste, e um composto de amino da fórmula III de preferência ocorre sob condições de condensação costumeiras, onde entre os possíveis derivados reativos de um ácido da fórmula II, ésteres reativos (como o hidroxibenzotriazol (HOBT), pentafluorofenila, 4-nitrofenila ou éster de N-hidroxissucinimida), halogenetos de ácido (tal como o cloreto ácido ou brometo) ou anidridos reativos (tal como anidridos misturados com ácidos alcanóicos inferiores ou anidridos simétricos) são preferidos. Derivados de ácido carbônico reativos podem também e de preferência ser formados *in situ*. A reação é realizada por dissolução dos compostos de fórmulas II e III em um solvente adequado, por exemplo um hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona ou acetonitrilo, ou uma mistura de dois ou mais tais solventes, e pela adição de uma base adequada, por exemplo trietilamina, diisopropiletilamina (DIEA) ou N-metilmorfolina e, se o derivado reativo do ácido da fórmula II é formado *in situ*, um agente de acoplamento adequado que forma um derivado reativo do ácido carbônico de fórmula III *in situ*, por exemplo dicicloexilcarbodiimida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/HOBT); cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl); tetrafluoroborat de O-(1,2-diidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU); (benzotriazol-1-ilóxi)-tripirrolidinofosfônio-hexafluorofosfato (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, hidrocloreto/hidroxibenzotriazol de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ou /1-hidróxi-7-azabenzotriazol de (EDC/HOBT ou EDC/HOAt) ou HOAt sozinho, ou com (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina. Para revisão de alguns outros possíveis agentes de acoplamento, veja por exemplo Klauser; Bodansky, *Síntese* **1972**, 453-463. A mistura de reação é agijtada de preferência a uma temperatura de entre aproximadamente -20 e 50°C, especialmente entre 0°C e 30°C, por exemplo a temperatura ambiente. A reação é de preferência realizada sob um gaz inerte, por exemplo nitrogênio ou argônio.

A fim de obter-se um composto da fórmula I se nenhuma

conversão adicional é desejada, a remoção subseqüente de um grupo de proteção, por exemplo PG, tal como terc-butoxicarbonila, benzila, 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila ou 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonila, acontece sob condições padrão, veja também a literatura mencionada abaixo sob Condições de Processo Gerais. Por exemplo, *terc*-butoxicarbonila é removido na presença de um ácido, por exemplo um ácido hidroálico, tal como HCl, em um solvente apropriado, por exemplo um éter, tal como dioxano, ou um álcool, por exemplo isopropanol, a temperaturas costumeira, por exemplo a temperatura ambiente, a remoção de benzila pode ser alcançada por exemplo por reação com etilcloroformiato em um solvente adequado, por exemplo tolueno, a temperaturas elevadas, por exemplo de 80 a 110°C, e remoção subseqüente do grupo de etoxicarbonila resultante por hidrólise na presença de uma base, por exemplo um hidróxido de metal de álcali, tal como hidróxido de potássio, em um solvente apropriado, por exemplo em um álcool, tal como etanol, a temperaturas elevadas, por exemplo de 80 a 120°C, ou por remoção por meio de trifluoroacetato de trimetilsilila em uma base de nitrogênio terciária, tal como 2,6-lutidina, na presença de um solvente apropriado, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo cloreto de metileno, a remoção de 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonila pode ser alcançada, por exemplo, por reação com um fluoreto de alquilamônio tetra-inferior, tal como tetraetilamôniofluoreto, em um solvente apropriado ou mistura de solvente, por exemplo um hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno, e/ou um nitrilo, tal como acetonitrilo, de preferência a temperaturas elevadas, por exemplo sob condições de refluxo, e a remoção de um grupo de proteção 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila pode ser alcançada na presença de uma amina secundária, especialmente piperidina, em um solvente apropriado, por exemplo uns hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, a temperaturas preferida entre 0 e 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente.

A reação em (B) entre um aldeído da fórmula IV com um composto amino da fórmula III de preferência ocorrem sob condições

costumeiras para aminação redutiva, por exemplo na presença de um agente de redução apropriada (por exemplo hidrogenação), tal como hidrogênio na presença de um catalisador ou um hidreto complexo, por exemplo triacetoxiboroidreto de sódio ou cianoborohidreto de sódio, em um solvente apropriado, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo cloreto de metileno ou 1,2,-dicloroetano, e opcionalmente, um ácido carbônico, por exemplo ácido acético, a temperaturas preferidas entre -10°C e 50°C, por exemplo de 0°C a temperatura ambiente; onde sem conversão adicional a remoção subseqüente dos grupos de proteção é requerida, isto ocorre por exemplo tal como descrito acima sob (A) ou como abaixo sob de "Condições de Processo Generais".

A reação em (C) acima ou, se R3 for acila, especialmente com um grupo de carbonila ou sulfonila, acontece tal como descrito em (A) acima sob condições de condensação para a reação de ácidos carbônicos, especialmente onde o grupo de partida LG é introduzido *in situ*, ou se R3 é acila ou tem qualquer outro significado dado para R3 em um composto da fórmula I e o grupo partida LG é de preferência selecionado de halo, por exemplo cloro, de aril-sulfonilóxi não substituído ou substituído, tal como toluolsulfonilóxi, de alquilsulfonilóxi não substituído ou substituído, tal como metilsulfonilóxi ou trifluorometilsulfonilóxi, e (se R3 é acila) C_1-C_7-alcanoilóxi, por exemplo acetilóxi, na presença de uma base, tal como um sal de metal de álcali de um ácido mais fraco, por exemplo um carbonato de metal álcali e/ou um hidrogenocarbonato de metal de álcali, tal como carbonato de sódio ou potássio e/ou hidrogenocarbonato de potássio sódio ou ($NahCO_3$ ou $KHCO_3$) em um solvente apropriado, por exemplo dioxano e ou H_2O, a temperaturas preferidas entre -20 e -50°C, por exemplo a -5 a 30°C.

A reação em (D), se E for carbonila, de preferência acontece sob condições tal como descrito em (A) acima, especialmente onde o grupo de partida LG é introduzido *in situ*, a substituição de um grupo OH presente em vez do LG em um material de partida da fórmula VIII; ou sob condições análogas a aqueles descritos em (C) acima. Se E for metileno, então LG é de preferência selecionado de halo, por exemplo cloro, de aril-sulfonilóxi não

substituído ou substituído, tal como toluolsulfonilóxi, e de alquilsulfonilóxi não substituído ou substituído, tal como metilsulfonilóxi ou trifluorometilsulfonilóxi, e a reação pode, por exemplo, ocorrer na presença de uma base, tal como um sal de metal de álcali de um ácido mais fraco, por exemplo um carbonato de metal de álcali e/ou um hidrogenocarbonato de metal de álcali, tal como um carbonato de sódio ou potássio e/ou hidrogenocarbonato de potássio ou sódio ($NahCO_3$ ou $KHCO_3$) em um solvente apropriado, por exemplo dioxana e/ou H_2O, a temperaturas preferida entre -20 e 50°C, por exemplo a -5 a 30°C.

A reação em (E) de preferência ocorre sob condições correspondendo a aquelas mencionadas em variante de processo (A) acima.

Reações e Conversões Opcionais

Compostos da fórmula I, ou formas protegidas destes diretamente obtidos de acordo com qualquer um dos procedimentos precedentes ou após introdução de grupos de proteção novamente, que são incluídos subseqüentemente como materiais de partida para conversões também mesmo se não mencionado especificamente, podem ser convertidos em compostos diferentes da fórmula I de acordo com procedimentos conhecidos, onde requerido após remoção de grupo de proteção.

Onde R2 é hidrogênio em um composto da fórmula I, isto pode ser convertido no composto correspondente em que R2 tem um significado diferente de hidrogênio dado para compostos da fórmula I por reação com um composto da fórmula XI,

$$R2^*\text{-}Q \qquad (XI)$$

em que $R2^*$ é definido como R2 em um composto da fórmula I diferente de hidrogênio e Q é um grupo de partida (por exemplo como definido para LG em reações (C) e (D) acima), ou quando Q é -CHO (de forma que o composto da fórmula XI é um aldeído) e em seguida $R2^*$ é a porção complementar para uma porção R2 que inclui um grupo de metileno

(resultando em um grupo R2 da fórmula R2*-CH_2-) por exemplo sob condições de reação como seguem: A aminação redutiva ocorre de preferência sob condições costumeiras para aminação redutiva, por exemplo na presença de um agente de hidrogenação apropriado, tal como hidrogênio na presença de um catalisador ou um hidreto complexo, por exemplo triacetoxiboroidreto de sódio ou cianoboridreto de sódio, em um solvente apropriado, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo cloreto de metileno ou 1,2,-dicloroetano, e opcionalmente um ácido carbônico, por exemplo ácido acético, a temperaturas preferidas entre -10°C e 50°C, por exemplo de 0°C a temperatura ambiente.

Substituintes de hidróxi, por exemplo como substituintes de arila em alquila substituída por arila R2, R3 ou em outros substituintes de arila, podem ser transformados em alcóxi não substituído ou substituído, por exemplo por reação de alquilação com correspondente alquilalogeneto não substituído ou substituído, por exemplo iodeto, na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio, em um solvente apropriado, por exemplo N,N-dimetilformamida, por exemplo a temperaturas preferidas entre 0 e 50°C.

Substituintes de carbóxi podem ser convertidos em carbóxi esterificado através de reação com álcoois correspondentes, por exemplo C_1-C_7-alconóis, ou em carbóxi amidado por reação com aminas correspondente, por exemplo sob condições de condensação análogas à aquelas descritas acima em reação (A).

Substituintes de carbóxi esterificados podem ser convertidos em carbóxi livre por hidrólise, por exemplo na presença de uma base, tal como hidróxido de potássio, em um solvente apropriado, por exemplo tetraidrofurano, de preferência a temperaturas elevadas, por exemplo de 50°C à temperatura de refluxo da mistura de reação.

Uma porção -G-R3 em que G é O e R3 é hidrogênio pode ser convertida em amino primeiramente por conversão do -OH em um grupo partida, por exemplo através de halogenação ou de preferência por reação com um sulfonilalogeneto orgânico, tal como metilsulfonilcloreto, na

presença de uma base de nitrogênio terciária, tal como trietilamina, e na presença de um solvente apropriado, por exemplo diclorometano, de preferência a baixas temperaturas, por exemplo na faixa de -30 a 20°C, seguida através de reação com uma azida de metal de álcali, por exemplo azida de sódio, em um solvente apropriado, tal como diclorometano, na presença de uma base de nitrogênio terciária, por exemplo trietilamina, e de preferência em baixas temperaturas, por exemplo na faixa de -30 a 20°C. Para produzir o grupo de azido correspondente que é em seguida convertido no grupo amino por exemplo por reação com trifenilfosfina em um solvente apropriado, por exemplo tetraidrofurano na presença de água, em temperaturas inferiores de preferência, por exemplo na faixa de -30 a 20°C.

Um grupo -G-R3 em que G é NH e R5 é H (por conseguinte sendo amino) pode ser convertido no grupo correspondente em que G é NH e R3 é acila ou alquila não substituída ou substituída por alquilação ou acilação. Por exemplo, por exemplo acilação pode ocorrer empregando-se o halogeneto de ácido correspondente (por exemplo o cloreto) na presença de uma base de nitrogênio terciária, tal como trietilamina, em um solvente apropriado, tal como diclorometano, de preferência a temperaturas inferior, por exemplo na faixa de -30 a 20°C.

Grupos carbonila tais como carbonila E, T ou G podem ser convertidos à metileno correspondente, especialmente através de tratamento com um hidreto complexo, por exemplo dimetilsulfeto de borano, em um solvente apropriado, tal como um éter, por exemplo tetraidrofurano, a temperaturas preferidas entre temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura de reação ou a 140 a 150°C.

Em alguns casos, as conversões ocorrem de preferência com compostos da fórmula I na forma protegida; a remoção subseqüente do grupo de proteção pode ser obtida tal como descrito acima para a reação (A) e abaixo em "Condições Gerais de Processo", produzindo um composto correspondente da fórmula I.

Sais de compostos de fórmula I tendo pelo menos um grupo de formação de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida de *per*

si. Por exemplo, sais de compostos de fórmula I tendo grupos ácidos podem ser formados, por exemplo, por tratamento dos compostos com compostos de metal, tais como sais de metal de álcali de ácidos carboxílicos orgânicos adequados, por exemplo sal de sódio de ácido 2-etilexanóico, com compostos de metal de álcali orgânico ou metal alcalino terroso, tais como os correspondentes hidróxidos, carbonatos ou carbonatos de hidrogênio, tais como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato ou carbonato de hidrogênio, com os correspondentes compostos de cálcio ou com amônia ou uma amina orgânico adequada, quantidades estequiométricas ou somente um pequeno excesso do agente de formação de sal de preferência sendo empregado. Sais de adição de ácido de compostos de fórmula I são obtidos de maneira costumeira, por exemplo por tratamento dos compostos com um ácido ou um reagente de permuta de ânion adequado. Sais internos de compostos de fórmula I contendo grupos formação de sal ácido e básico, por exemplo um grupo carbóxi livre e um grupo amino livre, podem ser formados, por exemplo pela neutralização de sais, tais como sais de adição ácidos, para o ponto isoelétrico, por exemplo com bases fracas, ou por tratamento com permutadores de íons.

Um sal de um composto da fórmula I pode ser convertido de maneira costumeira no composto livre; sais de metal e amônio podem ser convertidos, por exemplo, por tratamento com ácidos adequados, e sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamento com um agente básico adequado. Em ambos os casos, permutadores de íons adequados podem ser empregados.

Misturas estereoisoméricas, por exemplo misturas de diastereômeros ou enantiômeros, podem ser separadas em seus correspondentes isômeros de uma maneira conhecida de per si por meio de métodos de separação adequados. Misturas diastereoméricas por exemplo podem ser separadas em seus diastereômeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta separação pode ocorrer ou ao nível de um dos compostos de partida ou em um composto de fórmula I propriamente

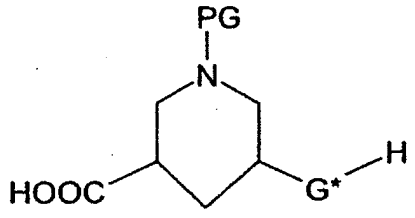
dito. Enantiômeros podem ser separados através da formação de sais diastereoméricos, por exemplo por formação de sal com um ácido quiral enantiomericamente puro, ou por meio de cromatografia, por exemplo por meio de HPLC, empregando-se substratos cromatográficos com ligandos quirais.

Intermediários e produtos finais podem ser elaborados e/ou purificados de acordo com métodos padrões, por exemplo empregando-se métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re-) cristalização, e outros mais.

Materiais de partida

Na descrição subseqüente de materiais de partida e intermediários e sua síntese, R_1, R2, R3, R4, R_4*, R, A, D, E, G, G*, T, n, m, p, PG, LG e/ou Q, têm os significados dados acima ou especialmente nos Exemplos para os respectivos materiais de partida ou intermediários, se não indicado diretamente de outra maneira ou pelo contexto. Grupos de proteção, se não especificamente mencionados, podem ser introduzidos e removidos em etapas adequadas a fim de prevenir grupos funcionais, a reação dos quais não é desejada na etapa ou etapas de reação correspondentes, empregando grupos de proteção, métodos para sua introdução e sua remoção são tais como descritos acima ou abaixo, por exemplo nas referências mencionadas em "Condições Gerais de Processo". A pessoa versada na técnica facilmente será capaz de decidir se e quais grupos de proteção são úteis ou requeridos.

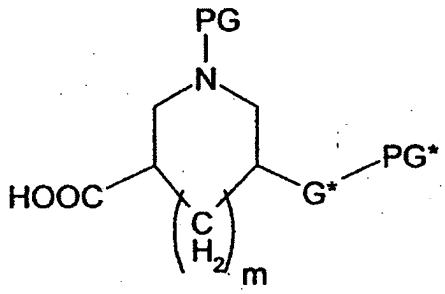
Um composto da fórmula II em que G é imino, óxi ou tio e R3 é acila pode, por exemplo, ser preparado por reação de um composto da fórmula XII,



(XII)

em que G* é imino, óxi ou tio, com um composto de acila da fórmula VI tal como definido acima na reação (C) e sob condições de reação tais como

mencionadas em (C) acima. O composto da fórmula XII pode ser preparado de um correspondente composto da fórmula XIII,

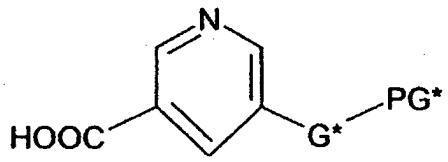


(XI)

em que PG* é um grupo de proteção (que também pode ser uma porção R3 ele próprio que não é então um grupo de proteção assim como sua remoção não é desejada), por exemplo terc-butoxicarbonila, por remoção do grupo de proteção PG* sob condições padrões, por exemplo como descrito acima no processo (A) ou abaixo em "Condições Gerais de Processo".

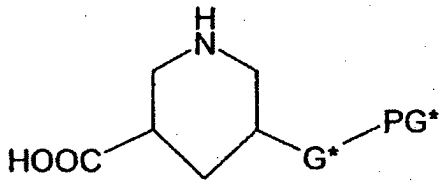
Se PG* não deve ser removido mas é uma porção R3 ele próprio, o composto da fórmula XIII é ele próprio um composto da fórmula II.

Um composto da fórmula XIII pode, por exemplo, ser preparado por redução de um composto de piridina da fórmula XIV,



(XIV)

em que G* e PG* são tais como definidos para um composto da fórmula XIII, na presença de um redutor adequado, especialmente hidrogênio na presença de um catalisador, tal como óxidos de Rh e/ou Pt, por exemplo catalisador de Nihismura (hidrato de óxido de Pt(IV)/óxido de Rh(III)) em um solvente adequado, por exemplo água na presença de hidróxido de amônio, a temperaturas preferidas por exemplo na faixa de 0 a 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente, produzindo um composto da fórmula XV,



(XV)

ou um sal deste, que é em seguida protegido por introdução de um grupo de proteção PG, por exemplo Fmoc, sob condições costumeiras, por exemplo tais como descritas abaixo em "Condições Gerais de Processo", por exemplo por reação de N-Fmoc-sucinimida na presença de uma base, por exemplo hidrogenocarbonato de sódio, em um solvente adequado, por exemplo água e/ou tetraidrofurano, desse modo produzindo o correspondente composto da fórmula XIII.

Compostos da fórmula II em que G-R3 é tal como definido para compostos da fórmula I podem ser preparados análogos aos compostos da fórmula XIII partindo de análogos de um composto da fórmula XIV em que em vez de G*-PG* uma porção G-R3 está presente como definido para um composto da fórmula I.

Se desejado ou sinteticamente útil, PG no qualquer um composto da fórmula II (ou no qualquer outro intermediário útil na síntese de um composto da fórmula I de acordo com a invenção onde ele estiver presente) pode ser substituído por um grupo de proteção diferente; por exemplo, Fmoc como PG pode primeiramente ser removido, por exemplo como descrito acima no processo (A), e em seguida ser substituído com Boc, por exemplo empregando-se di-terc-butilcarbonato na presença de uma base, tal como hidrogenocarbonato de potássio, em um solvente adequado, por exemplo dioxano, por exemplo a temperaturas na faixa de 0 a 50°C, tal como em torno da temperatura ambiente; ou benzila pode ser removida através de hidrogenação na presença de um catalisador de metal nobre adequado, por exemplo $Pd(OH)_2$ sobre carvão vegetal, em um solvente adequado, por exemplo um álcool, tal como etanol, e em seguida substituída com Boc por reação do produto como há pouco descrito.

Um composto de aldeído da fórmula IV pode, por exemplo ser preparado de um composto da fórmula II por redução do grupo carbóxi para

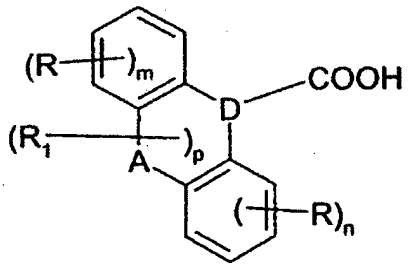
o grupo formila, por exemplo primeiramente reduzindo-o a um grupo hidroximetila com um hidreto complexo adequado, tal como complexo de dimetilsulfeto de borano, em um solvente adequado, por exemplo THF, a temperaturas mais baixas, por exemplo de -50 a 10°C, e subseqüente oxidação do grupo hidroximetila com um oxidante adequado, por exemplo periodinano de Dess-Martin, em um solvente adequado, por exemplo diclorometano, a temperaturas preferidas na faixa de 0 a 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente.

Um composto da fórmula VII pode, por exemplo, ser preparado a partir de um composto da fórmula IV por reação deste com uma amina da fórmula XVI,

$$R2\text{-}NH_2 \qquad (XVI)$$

Sob condições de aminação redutiva, por exemplo análogas àquelas mencionadas na reação (B) acima.

Materiais de partida da fórmula III podem, por exemplo, ser preparados a partir de um composto da fórmula XVII,



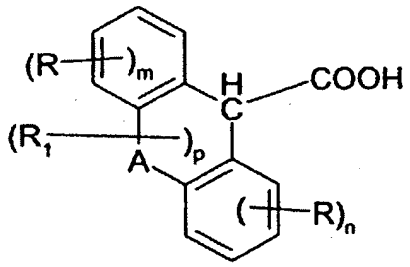
(XVII)

ou um derivado reativo deste, em que R_1, R, A, D, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I, primeiramente por reação deles sob condições de condensação análogas àquelas dadas em (A) acima, onde os derivados reativos do ácido carbônico da fórmula XXVII podem ser dos tipos conforme dados na reação (A) acima e também podem ser fornecidos *in situ* como descrito na reação (A) acima, com um composto da fórmula XVI descrito acima; isto resulta em um composto da fórmula III em que E é carbonila. A fim de obter-se um composto correspondente da fórmula III em que E é metileno, a carbonila pode ser reduzida através de

reação com um redutor, por exemplo um hidreto complexo, por exemplo alumínio-hidreto de lítio, de preferência na presença de uma base de Lewis, tal como cloreto de alumínio, em um solvente adequado, tal como cloreto de metileno, a temperaturas preferidas na faixa de -10 a 60°C, ou com complexo de dimetilsulfeto de borano em um solvente adequado, por exemplo THF, a temperaturas elevadas, por exemplo de 100 a 160°C;

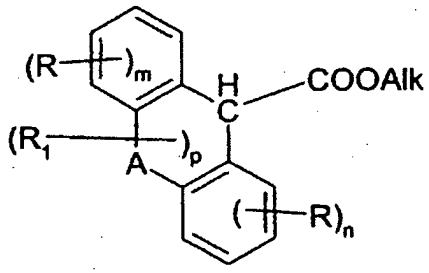
onde em vez de um grupo R2 na fórmula XVI um composto correspondente é empregado onde este grupo é substituído com um grupo de proteção, este grupo de proteção pode então ser removido, por exemplo um grupo benzila através de hidrogenação catalítica, por exemplo com hidrogênio na presença de um catalisador de metal nobre, tal como paládio sobre carvão vegetal em um solvente adequado, tal como um álcool, por exemplo metanol ou etanol, na ausência ou presença de um alcoolato de amônio correspondente, a temperaturas preferidas na faixa de 0 a 80°C, por exemplo de temperatura ambiente a 60°C, desse modo fornecendo um correspondente composto da fórmula III em que R2 é hidrogênio.

Um composto da fórmula XVII, em que D é de preferência CH, E é carbonila e em que R_1 é ligado ao átomo de carbono que se liga a E e que por conseguinte tem a fórmula XVIIA,



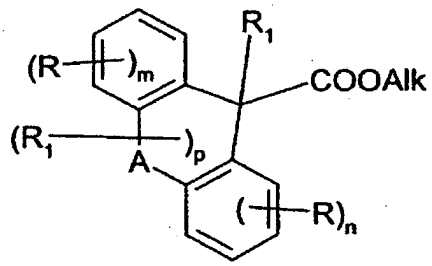
(XVIIA)

pode ser reagido para o éster correspondente da fórmula XVIII,



(XVIII)

em que Alk é alquila não substituída ou substituída, de preferência C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila, por exemplo por reação na presença ou ausência de carbonato de césio, em um solvente adequado, tal como N,N-di-(metil)-formamida, a temperaturas preferidas na faixa de 0 a 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente, com o correspondente halogeneto de alquila não substituído ou substituído, por exemplo Alk-I ou Alk-Br, tal como C_1-C_7-alquiliodeto, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-iodeto ou fenil-C_1-C_7-alquil-iodeto, por exemplo a partir de um composto da fórmula XVIII, é então possível obter o composto correspondente da fórmula XIX,



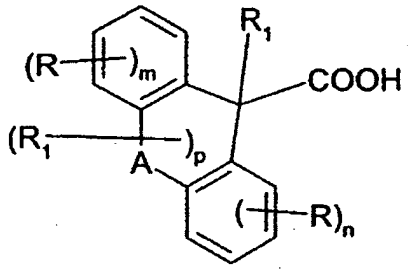
(XIX)

por reação com um composto da fórmula XX,

$$R_1\text{-Hal} \qquad (XX)$$

em que Hal é halogênio, tal como bromo ou iodo, na presença de uma base forte, por exemplo diisopropilamina de lítio, em um solvente adequado, tal como tetraidrofurano e/ou 4-metilfosfotriamida, a baixas temperaturas, por exemplo de -90 a -30°C, por exemplo em torno de 78ºC; de um composto da fórmula XIX assim obtido, o Alk pode então ser clevado, por exemplo na presença de um hidróxido de metal de álcali, tal como hidróxido de sódio, em um solvente adequado, por exemplo água, a temperaturas por exemplo

entre 20 e 80°C, por exemplo em torno de 60°C. O resultado é um composto da fórmula XVIIB,



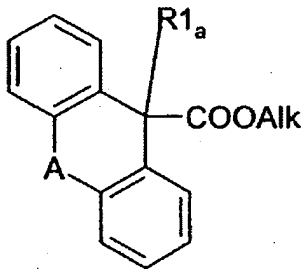
(XVIIB)

que emquadra-se no composto XVII e é por conseguinte um material de partida para um composto correspondente da fórmula III.

Se para a reação descrita acima entre um composto da fórmula XVIII e um composto da fórmula XX em vez de um composto da fórmula XX um composto da fórmula XXI,

$$R1_a\text{-Hal} \qquad \text{(XXI)}$$

é empregado em que Hal é halogênio, especialmente bromo ou iodo, e $R1_a$ é alquenila, de preferência C_3-C_7-alquenila, com uma ligação dupla de preferência não no carbono ao qual Hal está ligado, sob condições como no caso de um composto da fórmula XX, é possível obter-se um composto da fórmula XXII,



(XXII)

em que $R1_a$ é como há pouco descrito e Alk é definido tal como para a fórmula XX, a porção $R1_a$ pode então ser convertida na correspondente porção de hidroxialquila por reação por exemplo com 9-borabiciclo[3.3.1]nonano, de preferência sob um gás inerte, por exemplo Argônio, em um solvente adequado, por exemplo tetraidrofurano, a temperaturas de -10 a 60°C, seguido por adição de H_2O_2 e um hidróxido de

metal de álcali, por exemplo hidróxido de sódio; o grupo hidróxi pode em seguida, se desejado, ser convertido em um grupo C_1-C_7-alquilóxi por reação com um C_1-C_7-alquilalogeneto correspondente, por exemplo iodeto, na presença de uma base forte, tal como hidreto de sódio, em um solvente adequado, por exemplo N,N-di-(metil)-formamida, de preferência a temperaturas de -20 a 30°C, por exemplo em torno de 0°C. Isto e subseqüente hidrólise do -COOAlk como descrito para a produção de um composto da fórmula XIXB acima resulta em um composto correspondente da fórmula XVIIB em que R_1 é C_1-C_7-alcóxi-alquila.

Materiais de partida da fórmula VIII podem, por exemplo, ser obtidos por conversão (ou *in situ* ou em uma reação independente) da função de carboxila em um composto da fórmula XVII, por exemplo com um anidrido de ácido correspondente, no composto da fórmula VIII em que E é carbonila ou por redução, por exemplo por redução deste para um grupo hidroximetila com um hidreto complexo adequado, tal como complexo de dimetilsulfeto de borano, em um solvente adequado, por exemplo THF, a temperaturas mais baixas, por exemplo de -50 a 10°C, no composto de hidroximetila correspondente em que a porção de hidróxi pode em seguida ser substituída com LG de acordo com procedimentos bem conhecidos para produzir um composto correspondente da fórmula VIII em que E é metileno.

Materiais de partida da fórmula IX em que T é carbonila (C(=O)) podem, por exemplo, ser obtidos como mostrado abaixo nos "Exemplos" no Esquema VI sob condições de reação análogas àquelas dadas nos Exemplos respectivos. O matérias de partida de anidrido de ácido da fórmula XXIII podem, por exemplo, ser obtidos como mostrado no Esquema 7 nos Exemplos e sob as condições de reação para a síntese do composto da fórmula XXIII.

Outros materiais de partida, por exemplo da fórmula VI, IX, X ou XI, sua síntese ou métodos análogos para sua síntese são conhecidos na técnica, eles estão comercialmente disponíveis, e/ou podem ser encontrados em ou derivados dos Exemplos.

Condições Gerais de Processo

O seguinte aplica-se em geral a todos os processos mencionado aqui anteriormente e daqui em diante, enquanto as condições de reação especificamente mencionadas acima ou abaixo são preferidas:

Em qualquer das reações mencionada aqui anteriormente e daqui em diante, grupos de proteção podem ser empregados onde adequados ou desejados, mesmo que isto seja mencionado especificamente, para proteger grupos funcionais os quais não se pretende que tomem parte em uma determinada reação, e eles podem ser introduzidos e/ou removidos em fases adequadas ou desejadas. Reações compreendendo o emprego de grupos de proteção são por esse motivo incluídas como possíveis onde quer que sejam descritas reações sem menção específica de proteção e/ou desproteção nesta especificação.

Dentro do escopo desta descrição somente um grupo facilmente removível que não seja um componente do particular produto final desejado de fórmula I é designado um "grupo de proteção", a menos que o contexto indique de outra forma. A proteção de grupos funcionais através de tais grupos de proteção, os próprios grupos de proteção, e as reações adequadas para a sua introdução e remoção são descritos por exemplo em trabalhos de referência padrões, tais como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres and Nova Iorque 1973, em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira edição, Wiley, Nova Iorque 1999, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, Londres e Nova Iorque 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4º edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Uma característica de grupos de proteção é que eles podem

ser removidos facilmente (isto é sem a ocorrência de reações secundárias indesejadas) por exemplo através de solvólise, redução, fotólise ou alternativamente sob condições fisiológicas (por exemplo através de clivagem enzimática).

Todas as etapas de processo acima mencionadas podem ser executadas sob condições de reação que são conhecidas por se mesmas, de preferência aquelas especificamente mencionadas, na ausência ou, costumeiramente, na presença de solventes ou diluentes, de preferência solventes ou diluentes que são inertes para os reagentes empregados e os dissolvem, na ausência ou presença de catalisadores, dissolvem agentes de condensação ou neutralizalão, por exemplo permutadores de íons, tais como permutadores de cátions, por exemplo na forma de H^+, dependendo da natureza da reação dos reagentes a temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo em uma faixa de temperatura de cerca de -100°C a cerca de 190°C, de preferência de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por exemplo a de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C ou a temperatura de refluxo, sob pressão atmosférica ou em um recipiente fechado onde adequado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo sob uma atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Os solventes dos quais aqueles solventes que são adequados para qualquer reação particular podem ser selecionados incluem aqueles especificamente mencionados ou, por exemplo, água, ésteres, tais como alquila inferior-alcanoatos inferiores, por exemplo acetato de etila, éteres, tais como éteres alifáticos, por exemplo éter de dietila, ou éteres cíclicos, por exemplo tetraidrofurano ou dioxano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tais como benzeno ou tolueno, álcoois, tais como metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, nitrilos, tais como acetonitrilo, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo tais como cloreto de metileno ou clorofórmio, amidas de ácido, tais como dimetilformamida ou acetamida de dimetila, bases, tais como bases de nitrogênio heterocíclico, por exemplo piridina ou N-metilpirrolidin-2-ona, anidridos de ácidos carboxílicos, tais como anidridos de ácidos alcanóico

inferior, por exemplo anidrido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tais como cicloexano, hexano ou isopentano, ou misturas destes, por exemplo soluções aquosas, a menos que de outra forma indicado na descrição dos processos. Tais misturas de solventes também podem ser empregadas na elaboração, por exemplo através de cromatografia ou partição.

A invenção refere-se também àquelas formas do processo no qual um composto obtenível como intermediário em qualquer fase do processo é empregado como material de partida e as etapas de processo restantes são executadas, ou no qual um material de partida é formado sob as condições de reação ou é empregado na forma de um derivado, por exemplo na forma protegida ou na forma de um sal, ou um composto obtenível pelo processo de acordo com a invenção é produzido sob as condições de processo e processado também *in situ*. No processo da presente invenção esses materiais de partida são de preferência empregados o que resulta em compostos de fórmula I descritos como sendo preferidos. Novos materiais de partida, especialmente aqueles que conduzem à compostos preferidos da fórmula I, também formam uma modalidade preferida de acordo com a invenção. Preferência especial é dada à condições de reação que são idênticas ou análogas àquelas mencionadas nos Exemplos.

Uso farmacêutico, preparações farmacêuticas e métodos

Tal como descrito acima, os compostos da fórmula I (também ocasionalmente chamados "compostos da invenção" daqui em diante) são inibidores de atividade de renina e, por conseguinte, podem ser empregados para o tratamento de hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intra-ocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo,

e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, e outros mais.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto farmacologicamente ativo da fórmula I (ou um sal farmaceuticamente aceitável deste), sozinho ou em combinação com um ou mais portadores farmaceuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou retal, transdérmica e parenteral à mamíferos, inclusive o homem, para inibir atividade de renina, e para o tratamento de condições associadas com atividade de renina (especialmente inadequada). Tais condições incluem hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intra-ocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos e outros mais.

Por conseguinte, os compostos farmacologicamente ativos da invenção podem ser empregados na produção de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz destes em conjunção ou mistura com excipientes ou portadores adequados para aplicação ou entérica ou parenteral. São preferidos comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo junto com:

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulosa e/ou;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de

amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; se desejado

d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, corantes, aromatizantes e adoçantes.

Composições injetáveis são de preferência soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparados de emulsões ou suspensões graxas.

As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes de preservação, estabilização, umectação ou emulsificação, promotores de solução, sais por regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 a 75%, de preferência cerca de 1 a 50%, do ingrediente ativo.

Formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção com portador. Portadores vantajosos incluem solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de apoio, um reservatório contendo o composto opcionalmente, facultativamente com portadores, opcionalmente, uma barreira de controle de taxa para liberar o composto da pele do hospedeiro a uma taxa controlada e predeterminada durante um período prolongado de tempo, meios para prender o dispositivo à pele.

Consequentemente, a presente invenção fornece composições farmacêuticas tais como descritas acima para o tratamento de condições mediadas por atividade de renina, de preferência, hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim,

fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intra-ocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, assim como métodos do emprego delas.

As composições farmacêuticas podem conter uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I tal como definido aqui, ou sozinho ou em uma combinação com outro agente terapêutico, por exemplo, cada a um em uma dose terapêutica eficaz como relatado na técnica. Tais agentes terapêuticos incluem:

a) agentes antidiabéticos tais como insulina, derivado de insulina e miméticos; secretagogos de insulina tais como as sulfoniluréias, por exemplo, Glipizida, gliburida e Amarila; ligandos de receptor de sulfoniluréia insulinotrópicos tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; ligandos de receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR); inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B) tais como PTP-112; inibidores de GSK3 (glicogênio sintase cinase-3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 e NN-57-05445; ligandos de RXR tais como GW-0791 e AGN-194204; inibidores de co-transportador de glicose dependente de sódio tais como T-1095; inibidores de glicogênio fosforilase A tais como BAY R3401; biguanidas tais como metformina; inibidores de alfa-glicosidase tais como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 glucagon-símile), análogos de GLP-1 tais como Exendina-4 e miméticos de GLP-1; e inibidores de DPPIV (dipeptidil peptidase IV) tais como LAF237;

b) agentes hipolipidêmicos tais como inibidores de 3-hidróxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-Coa) redutase, por exemplo, lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina; inibidores de esqualeno sintase; ligandos de FXR (receptor X farnesóide) e LXR (recptor de X de fígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico e aspirina;

c) agentes anti-obesidade tais como orlistate; e

d) agentes anti-hipertensivos, por exemplo, diuréticos de alça tais como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE) tais como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba de membrana Na-K-ATPase tais como digoxina; inibidores de endopeptidase neutra (NEP); inibidores de ACE/NEP tais como omapatrilate, sampatrilate e fasidotrila; antagonistas de angiotensina II tais como candesartana, eprosartana, irbesartana, losartana, telmisartana e valsartana, em particular valsartana; bloqueadores de receptor β-adrenérgico tais como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos tais como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores de canal de cálcio tais como anlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino e verapamil; antagonistas de receptor de aldosterona; e inibidores de aldosterona sintase.

Outros compostos anti-diabéticos específicos são descritos por Patel Mona em *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, nas figuras 1 a 7, os quais estão aqui incorporados por referência. um composto da presente invenção pode ser administrado ou simultaneamente, antes ou depois do outro ingrediente ativo, ou separadamente pela mesma ou diferente rotina de administração ou juntos na mesma formulação farmacêutica.

A estrutura dos agentes terapêuticos identificada pelo números de códigos, nomes genéricos ou comerciais pode ser retirada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, Internacionais de Patentes (por exemplo Publicações Mundiais de IMS). O conteúdo correspondente destas por meio deste incorporado por referência.

Consequentemente, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção sozinho ou em combinação com uma quantidade

terapeuticamente eficaz de outro agente terapêutico, de preferência selecionado de anti-diabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes anti-obesidade ou agentes anti-hipertensivos, mais preferivelmente de anti-diabéticos, agentes anti-hipertensivos ou agentes hipolipidêmicos tais como descritos acima.

A presente invenção também refere-se a composições farmacêuticas tais como descritas acima para uso como um medicamento.

A presente invenção também refere-se ao emprego de composições farmacêuticas ou combinações tais como descritas acima para a preparação de um medicamento para o tratamento de condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada), de preferência, hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intra-ocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, e outros mais.

Por conseguinte, a presente invenção também se refere a um composto da fórmula I para emprego como um medicamento, ao emprego de um composto de fórmula I para a preparação de uma composição farmacêutica para o prevenção e/ou tratamento de condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada), e a uma composição farmacêutica para uso em condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada) compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em associação com um diluente ou material portador farmaceuticamente aceitável por conseguinte.

A presente invenção também fornece um método para o prevenção e/ou tratamento de condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada) que compreende administrar uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, com necessidade de tal tratamento.

Uma dosagem unidade para um mamífero de cerca de 50 - 70 kg pode conter entre cerca de 1 mg e 1000 mg, vantajosamente entre cerca de 5 - 600 mg do ingrediente ativo. A dosagem terapeuticamente eficaz de composto ativo é dependente das espécie de animal de sangue quente (especialmente mamífero, mais especialmente ser humano), do peso corporal, idade e condição individual, da forma de administração, e do composto envolvido.

De acordo com os antecedentes, a presente invenção também fornece uma combinação terapêutica, por exemplo, um *kit*, *kit* de partes, por exemplo, para emprego em qualquer método tal como definido aqui, compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, a ser empregado concomitantemente ou em seqüência com pelo menos uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos outro agente terapêutico, de preferência selecionado de agentes anti-diabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes anti-obesidade ou agentes anti-hipertensivos. O *kit* pode compreender instruções para sua administração.

Similarmente, a presente invenção fornece um *kit* de partes compreendendo: (i) uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I de acordo com a invenção; e (ii) uma composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado de um anti-diabético, um agente hipolipidêmico, um agente anti-obesidade, um agente anti-hipertensivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na forma de duas unidades separadas dos componentes (i) a (ii).

Da mesma forma, a presente invenção fornece um método tal como definido acima compreendendo co-administração, por exemplo, concomitantemente ou em seqüência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos uma segunda substância de fármaco, a referida

segunda substância de fármaco de preferência sendo um anti-diabético, agente hipolipidêmico, agente anti-obesidade ou um agente anti-hipertensivo, por exemplo, como indicado acima.

De preferência, um composto da invenção é administrado a um mamífero com necessidade deste.

De preferência, um composto da invenção é empregado para o tratamento de uma doença que responde a uma modulação de atividade de renina (especialmente inadequada).

De preferência, a condição associada com atividade de renina (especialmente inadequada) é selecionada de hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intra-ocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos.

Finalmente, a presente invenção provê um método ou emprego que compreende administrar um composto de fórmula I em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente anti-diabético, um agente hipolipidêmico, um agente anti-obesidade ou um agente anti-hipertensivo.

Finalmente, a presente invenção provê um método ou emprego que compreende administrar um composto de fórmula I na forma de uma composição farmacêutica tal como descrita aqui.

As propriedades acima citadas são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* empregando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, coelhos, cachorros, macacos ou órgãos isolados, tecidos e preparações destes. Os referidos compostos podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, de preferência soluções aquosas, e *in vivo* ou entericamente, parenteralmente, vantajosamente

intravenosamente, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. O nível de concentração *in vitro* pode variar entre concentrações de cerca de 10^{-3} molar e 10^{-10} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da rotina de administração, entre cerca de 0,001 e 500 mg/kg, de preferência entre cerca de 0,1 e 100 mg/kg.

Tal como descrito acima, os compostos da presente invenção têm propriedades de inibição de enzimas. Em particular, eles inibem a ação da enzima natural renina. A renina passa dos rins para o sangue onde ela efetua a clivagem de angiotensinogênio, liberando o decapeptídeo angiotensina I que é em seguida clivado nos pulmões, nos rins e outros órgãos para formar o octapeptídeo angiotensina II. O octapeptídeo aumenta a pressão sanguínea tanto diretamente por vasoconstrição arterial quanto indiretamente liberando das glândulas supra-renais o hormônio aldosterona de retenção de íon de sódio, acompanhado por um aumento em volume de fluido extracelular cujo aumento pode ser atribuído à ação de angiotensina II. Inibidores da atividade enzimática de renina conduzem a uma redução na formação de angiotensina I, e por conseguinte uma quantidade menor de angiotensina II é produzida. A concentração reduzida deste hormônio de peptídeo ativo é uma causa direta do efeito hipotensivo de inibidores de renina.

A ação de inibidores de renina pode ser demonstrada entre outros experimentalmente por meio de testes *in vitro*, a redução na formação de angiotensina I sendo medida em vários sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto com substrato de renina sintética ou natural).

Entre outros os seguintes testes *in vitro* podem ser empregado:

Renina humana recombinante (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 7,5 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante uma hora a temperatura ambiente em tampão de Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mm e CHAPS a 0,05%. O substrato de peptídeo sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-

Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile_His_Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 é adicionado a uma concentração final de 2 µM e o aumenta em fluorescência é registrado em um comprimento de onda de excitação de 350 nm e em um comprimento de onda de emissão de 500 nm em um espectrofluorímetro de microplaca. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função da concentração de composto de teste (ensaio de Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência, FRET). Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência podem apresentar valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Alternativamente, renina recombinante humano (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 0,5 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante duas horas a 37 ºC em tampão de Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mm e CHAPS a 0,05%. O substrato de peptídeo sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile_His_Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 é adicionado a uma concentração final de 4 µM e o aumenta em fluorescência é registrado em um comprimento de onda de excitação de 340 nm e em um comprimento de onda de emissão de 485 nm em um espectrofluorímetro de microplaca. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função da concentração de composto de teste (ensaio de Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência, FRET). Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência podem apresentar valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Em outro ensaio, plasma humano reforçado com renina humana recombinante (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 0,8 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante duas horas a 37 ºC em Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mM e CHAPS a 0,025% (p/v). O substrato de peptídeo sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] é adicionado a uma concentração final de 2,5 µM. A reação de enzima é interrompida pela

adição de um excesso de um inibidor de bloqueio. O produto da reação é separado por eletroforese capilar e quantificado por medição espectrofotométrica a comprimento de onde de 505 nM. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função de concentração do composto teste. Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência podem apresentar valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Em outro ensaio, renina humana recombinante (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 0,8 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante duas horas a 37 ºC em Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mM e CHAPS a 0,025% (p/v). O substrato de peptídeo sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] é adicionado a uma concentração final de 2,5 µM. A reação de enzima é interrompida pela adição de um excesso de um inibidor de bloqueio. O produto da reação é separado por eletroforese capilar e quantificado por medição espectrofotométrica a comprimento de onde de 505 nM. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função da concentração do composto teste. Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência apresentam valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Em animais com deficiência em sal, inibidores de renina causam uma redução na pressão sanguínea. A renina humana pode diferir da renina de outras espécies. A fim de testar inibidores de renina humana, primatas, por exemplo, sagüis (Callithrix jacchus) podem ser empregados, porque a renina humana e renina de primata são substancialmente homólogas na região enzimaticamente ativa. entre outros a os seguinte em testes *in vivo* podem ser empregados:

Os compostos podem ser testadas *in vivo* em primatas tal como descrito na literatura (veja por exemplo em Schnell CR e outros Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. Am. J. Physiol. 264 (Heart Circ. Physiol. 33). 1993:

1509-1516; ou Schnell CR e outros Measurement of blood pressure and heart rate body temperature, ECG and ativity by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. Proccedings of the fifth FELASA: symposium: Welfare and Science. Eds. BRIGHTON. 1993.

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção sem limitar o escopo desta:

Abreviações

abs.		absoluto
Ac		acetila
aq.		aquoso
Bn		benzila
Boc		terc-butoxicarbonila
Bop-Cl		cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Salmoura		solução de cloreto de sódio saturada a temperatura ambiente
NBu		n-butila
Celite	=	Celite® (The Celite Corporation) = auxiliar de filtragem com base em terra diatomácea
c-hexano		cicloexano
DIPEA		N,N-diisopropil-N-etilamina
dist.		destilado
DMP		periodinano de Dess-Martin
eq.		equivalente
Et		etila
Fmoc		9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila
h		hora(s)
HCTU		hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
HMPA		hexametilfosforoamida
HPLC		Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
LC-MS		Cromatografia Líquida - Espectroscopia de Massa
Me		metila

min		minuto(s)
MS		Espectroscopia de Massa
NMP		1-metil-2-pirrolidinona
Nucleodur	=	Nucleodur® (Macherey & Nagel, Düren, FRG; material de coluna de HPLC baseado em sílica altamente resistente a pressão e ao pH)
Nucleosil		Nucleosil® (Macherey & Nagel, Düren, FRG; material de coluna de HPLC baseado em sílica gel)
PyBOP		(benzotriazol-1-ilóxi)-tripirrolidinofosfônio-hexafluorofosfato
Rf		Relação de frentes em TLC
Rp		fase reversa
RT		temperatura ambiente
sat.		saturado
TFA		ácido trifluoroacético
THF		tetraidrofurano
TLC		cromatografia em camada fina
t_R		tempo de retenção

Condições de TLC: valores de Rf para TLC são medidos em placas de TLC de 5 x 10 cm, sílica-gel F_{254}, Merck, Darmstadt, Alemanha.

Condições de HPLC:

Condição A

Coluna: Nucleosil 100-3 C18 HD, 125 x 4,0 mm.

Taxa de fluxo: 1,0 ml/minuto

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100,v/v)

Gradiente: gradiente linear de 20% de B a 100% de B em 7 minutos

Detecção: UV a 254 nm

Condição B

Coluna: ACQUITY UPLC™ BEH C_{18} 1,7 µm, 50 x 2,1 mm.

Taxa de fluxo: 0,5 ml/minuto

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100,v/v)

Gradiente: gradiente linear de 5% de B a 100% de B em 2 minutos e em seguida 100% de B em um 1 minuto

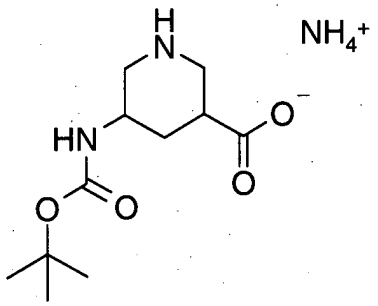
Detecção: UV a 254 nm

As temperaturas são medidas em graus Celsius. A menos que de outra forma indicado, as reações ocorrem em torno da temperatura ambiente.

Note que (se os nomes dos compostos não indicam o contrário ou indicado de outra maneira) fórmulas de intermediários e compostos da fórmula I representam somente um enantiômero ou misturas racêmicas.

Materiais de partida

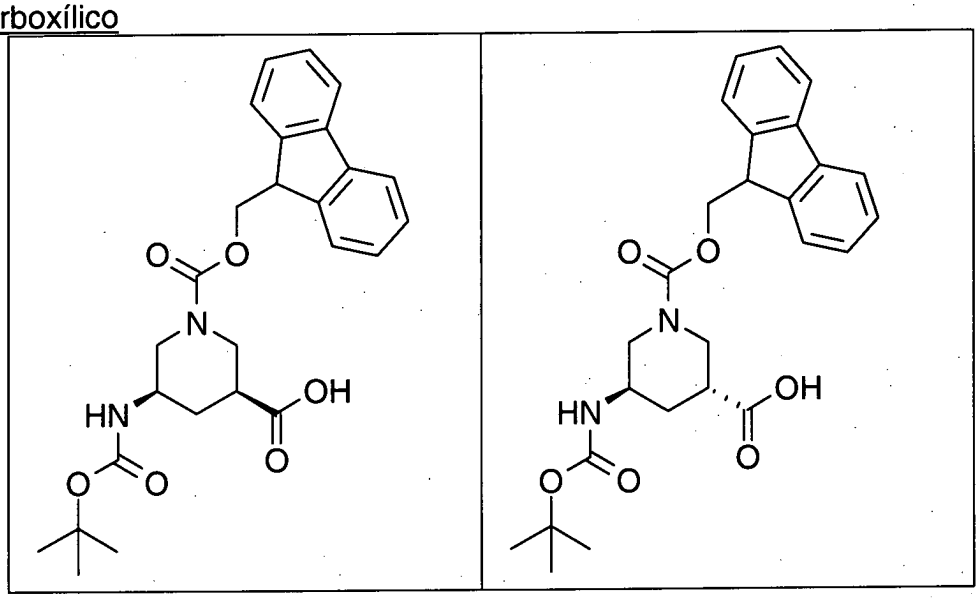
Intermediário 1: 5-*terc*-Butoxicarbonilamino-1-piperidin-3-carboxilato, sal de amônio



Uma mistura de ácido 5-*terc*-butoxicarbonilamino-nicotínico (31,8 g, 0,133 mol), catalisador de Nishimura [Rh(III)óxido/hidrato de Pt(IV)óxido] (6,37 g) em H_2O dest. (445 mL) e solução de NH_4OH a 25% (125 mL) é agitada a temperatura ambiente sob H_2 durante 65 horas. Depois da adição de uma segunda porção de catalisador (6,37 g) a agitação é continuada durante 25 horas. A mistura de reação é filtrada através de Celita e evaporada a vácuo para produzir o composto título como um pó branco.

EM: 245,1 $[M+H]^+$

Intermediário 2: Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico e éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3R*,5R*)-5-*terc*-Butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico



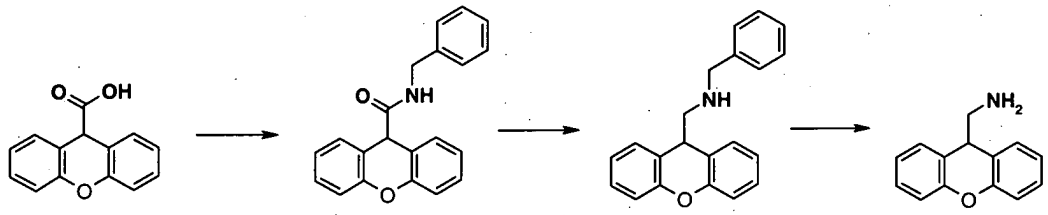
A uma mistura agitada de 5-*terc*-butoxicarbonilamino-1-piperidin-3-carboxilato, sal de amônio (31,76 g, 0,122 mol), $NaHCO_3$ (10,22 g, 0,122 mol), H_2O dist. (145 mL) e THF (290 mL), N-(9-fluorenilmetoxicarbonilóxi)-sucinimida (49,25 g, 0,146 mol) é adicionado em várias porções. A mistura de reação é agitada durante 22 horas a temperatura ambiente e o valor de pH é em seguida ajustado para 6 pela adição de HCl aquoso a 1M . A mistura é diluída com H_2O e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada duas vezes com salmoura, seca (Na_2SO_4) e evaporada. A cristalização do resíduo de acetato de etila /hexano produz éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico como um pó branco. t_R (HPLC, Nucleosil C18, 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA durante 2 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 6,64 minutos. Para MS, uma amostra é tratada com TFA/CH_2Cl_2 durante 10 minutos. EM: 367,0 $[M+H-C_5H_8O_2]^+$

O filtrado compreende aproximadamente uma mistura de 1:1 de cis e isômeros de trans. A separação dos isômeros através de HPLC preparativa (Nucleodur C18, 40 - 100% CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1%

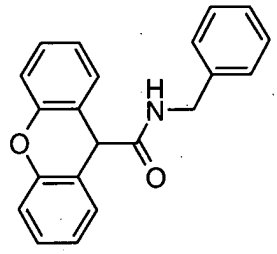
de TFA durante 36 minutos) produz, além do (3S*,5R*)-cis-isômero acima descrito, o éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3R*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico de isômero de trans como um pó branco. t_R (HPLC, Nucleosil C18, 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA durante 2 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 6,58 minutos

Preparação de aminas:

Esquema A

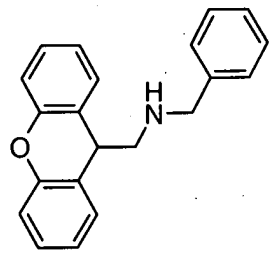


A1) benzilamida de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico



A uma solução de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (10 g, 44,2 mmols) em CH_2Cl_2 (100 mL), 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-diidroquinolina (16,4 g, 66 mmols) e depois de 30 minutos benzilamina (19,3 mL, 177 mmols) são adicionados. A mistura é agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura é lavada com HCl aquoso a 1 N, $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido. Acetato de etila é adicionado ao sólido, e a suspensão é agitada durante 30 minutos, filtrada, lavada com acetato de etila e seca sob vácuo durante a noite para produzir o composto título como um sólido branco. MS (LC-MS): 316 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/AcOEt 1/1) = 0,75.

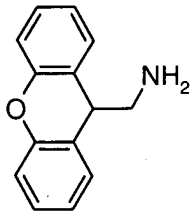
A2) Benzil-(9H-xanten-9-ilmetil)-amina



Tricloreto de alumínio (7,1 g, 53 mmols) é adicionado em porções pequenas a uma suspensão de $LiAlH_4$ (6,7 g, 178 mmols) em THF (30 mL) a 0°C. A mistura é agitada durante 10 minutos a 0°C, antes de uma solução de benzilamida de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (5,6 g, 17,8 mmols) em THF (26 mL) ser adicionada em gotas a 0°C. A mistura é aquecida a 50°C durante 5 horas antes de ser resfriada a temperatura ambiente e tratada com NaOH aquoso (15%) e filtrada. A massa filtrada é lavada com acetato de etila, e a solução é lavada com $NaHCO_3$ saturado. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia *flash* em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2/MeOH 98:2) para produzir o composto título como um óleo amarelo. MS (LC-MS): 302 $[M+H]^+$; TLC, Rf (diclorometano) = 0,39.

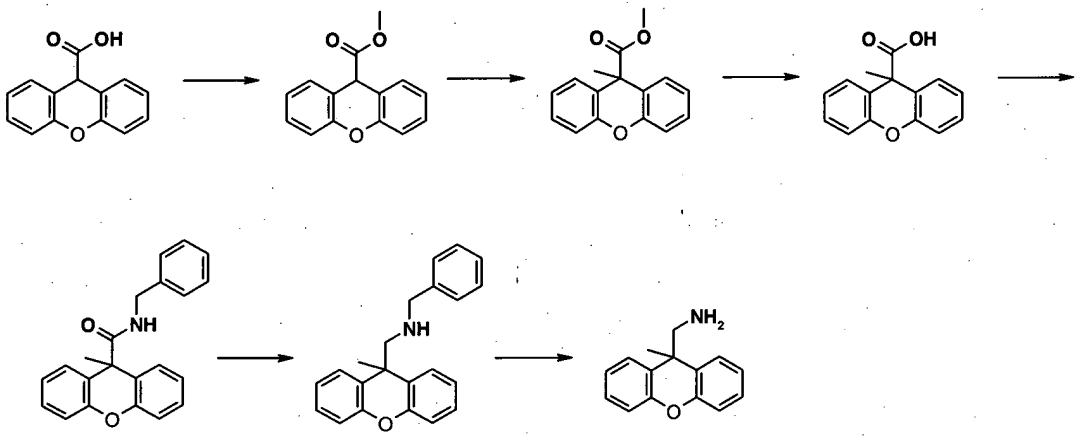
A3) Amina A: C-(9H-Xanten-9-il)-metilamina

O composto título é preparado de acordo com o Esquema A

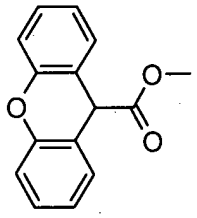


Uma mistura de benzil-(9H-xanten-9-ilmetil)-amina (3,8 g, 12,6 mmol), paládio sobre carvão (1 g, 10%) e etanol (40 ml) é agitada a pressão atmosférica sob hidrogênio durante a noite. A mistura é filtrada e o solvente evaporado para produzir o composto título como um óleo amarelo. MS (LC-MS): 212 $[M+H]^+$; TLC, Rf (diclorometano/MeOH 95/5) = 0,23.

Esquema B

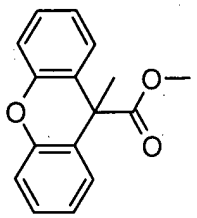


B1) éster de metila de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico



A uma suspensão de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (20 g, 88,4 mmols) e Cs_2CO_3 (34,5 g, 106 mmols) em formamida de dimetila (300 mL), iodeto de metila (8,3 mL, 133 mmols) é adicionado em gotas a temperatura ambiente. A reação é agitada durante uma hora antes de ser extinguida com água e extraída com éter de dietila. A fase orgânica é lavada duas vezes com água e com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir o composto título como um sólido amarelo. TLC, R_f (hexano/acetato de etila 2/1) = 0,72.

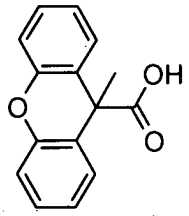
B2) éster de metila de ácido de 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico



Uma solução de éster de metila de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (5 g, 20,8 mmol) em THF (15 mL) é adicionada em gotas a -78°C a um solução preparada lentamente de diisopropilamina de lítio (22 mmol) em THF (103 mL), e a mistura é agitada durante 30 minutos a -78°C. Fosfotriamida de hexametila (7,3 mL, 41,6 mmol) é adicionada, e a reação é

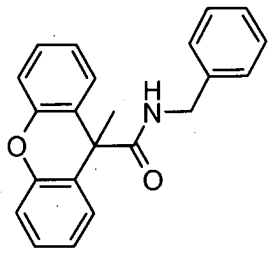
agitada a -78°C durante 30 minutos. Iodeto de metila é adicionado a -78°C e a reação é agitada a -78°C durante uma hora. A mistura de reação é extinguida com solução de NH_4Cl aquoso saturado e extraída com éter de dietila. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia *flash* em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 4:2) para produzir o composto título como cristais brancos. TLC, R_f (hexano/acetato de etila 4/1) = 0,62.

B3) Ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico



Uma mistura de éster de metila de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol) em dioxano (2 mL) e hidróxido de sódio aquoso (2 M, 2 mL) é agitada durante a noite a 60°C. O solvente é evaporado, em seguida diclorometano e HCl aquoso (1 M) são adicionados. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir o composto título como um sólido branco que é diretamente empregado e sem caracterização na próxima etapa.

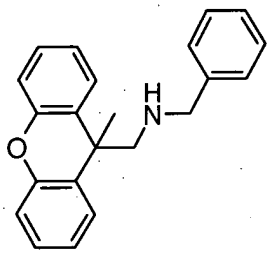
B4) benzilamida de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico



A uma solução de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico (300 mg, 1,25 mmol) em dimetilformamida (4 mL) a 0°C, PyBOP (975 mg, 1,87 mmol) e depois de 5 minutos uma solução de amina de benzila (0,27 ml, 2,5 mmols) em dimetilformamida (1 mL) são adicionados. A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente durante a noite, tratada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e é extraída com diclorometano. A camada

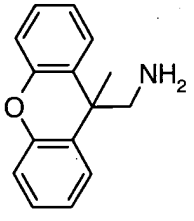
orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia flash em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 9/1 a 4/1) para produzir o composto título como um sólido branco. MS (LC-MS): 330 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/acetato de etila 9/1) = 0,16.

B5) Benzil-(9-metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amina



Uma solução de benzilamida de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico (1,6 g, 4,8 mmol) e complexo de dimetilsulfeto de borano (2 M, 6,1 mL) em THF (20 mL) é aquecida em um forno de microonda a 150°C durante 15 minutos antes de ser extinguida com água a temperatura ambiente. HCl aquoso (1 M) é adicionado e a mistura é agitada durante a noite antes de ser neutralizada com solução de $NaHCO_3$ saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido, que é purificada através de cromatografia *flash* em sílica-gel (eluente: diclorometano a diclorometano/metanol 98/2) para produzir o composto título como um óleo amarelo claro. MS (LC-MS): 316 $[M+H]^+$; TLC, Rf (diclorometano/metanol 98/2) = 0,28.

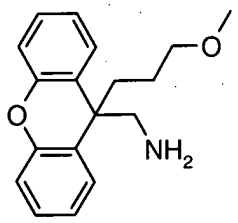
B6) C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina



Uma mistura de benzil-(9-metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amina (200 mg, 0,63 mmol), paládio sobre carvão (10%, 68 mg) e formiato de amônio em metanol (2,3 mL) é agitada a 60°C durante uma hora antes de ser

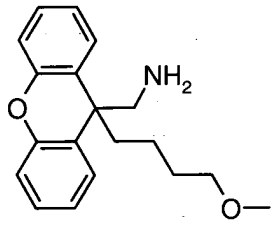
filtrada e evaporada para produzir o composto título como um sólido. MS (LC-MS): 226 $[M+H]^+$.

C) Amina C: C-[9-(3-Metóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



O composto título é analogamente preparado tal como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando-se 3-metóxi-1-bromo-propano em vez de iodeto de metila na etapa B2. EM: 284 $[M+H]^+$.

D) Amina D: C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



D1. Éster de metila de ácido 9-but-3-enil-9H-xanteno-9-carboxílico

Éster de metila de ácido 9-but-3-enil-9H-xanteno-9-carboxílico é analogamente preparado tal como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina sob B2 de éster de metila de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico e 4-bromo-1-buteno.

D2. Éster de metila de ácido 9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

Uma solução de éster de metila de ácido 9-but-3-enil-9H-xanteno-9-carboxílico (9,96 g, 33,8 mmol) em THF (85 mL) é adicionada a 9-borabiciclo[3,3,1]nonano sob argônio e agitada a 40°C durante 5 minutos até que uma solução clara seja obtida. A mistura é agitada a temperatura ambiente durante uma hora antes de ser resfriada a 0°C e água (5 mL) é adicionada em gotas. A reação é mantida a 0°C enquanto H_2O_2 aquoso (30%, 21,6 mL, 210 mmol) e subseqüentemente NaOH aquoso (2 M, 68 mL) são adicionados em gotas. A mistura resultante é agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, antes de ser diluída com acetato de etila e lavada com $NaHSO_4$ aquoso, $NaHSO_3$, NaHCO3 e NaCl. A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O sólido resultante é purificado

através de cromatografia flash em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 4/1 para hexano/acetato de etila 1/1) para produzir o composto título como um sólido branco. TLC, Rf (hexano/acetato de etila 1/1) = 0,51. MS (LC-MS): 313 $[M+H]^+$.

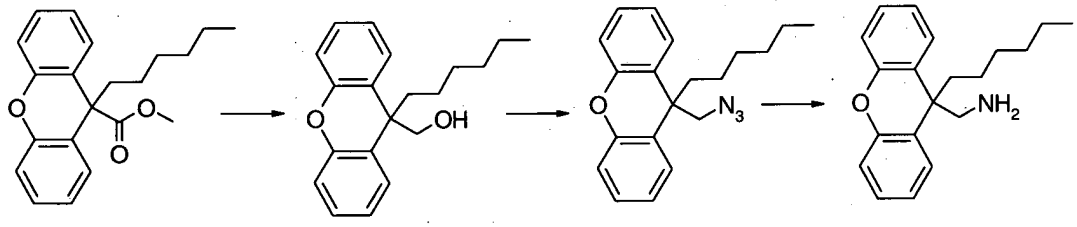
D3. Éster de metila de ácido 9-(4-metóxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

NaH (55%, 1,13 g, 25,9 mmols) é adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico (5,4 g, 17,3 mmols) e iodeto de metila (3,3 mL, 52 mmols) em DMF (50 mL) a 0°C. A mistura é agitada a temperatura ambiente durante a noite antes de ser extinguida com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir o composto título como um óleo. TLC, Rf (hexano/acetato de etila 4/1) = 0,5. MS (LC-MS): 327 $[M+H]^+$

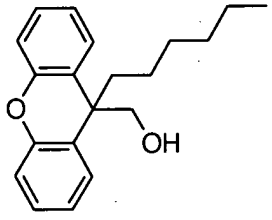
D4. C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina

C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina é analogamente preparada como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina (Amina B) sob B3 a B6 6 de éster de metila de ácido 9-(4-metóxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico . TLC, Rf (diclorometano/metanol 95:5) = 0,24. MS (LC-MS): 298 $[M+H]^+$.

Esquema C



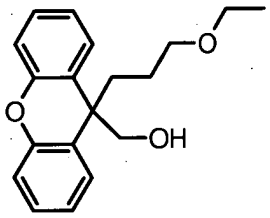
E1. (9-Hexil-9H-xanten-9-il)-metanol



A uma suspensão de hidreto de alumínio de lítio (222 mg, 5,86 mmols) em THF seco foi adicionada uma solução de éster de metila de ácido 9-hexil-9H-xanteno-9-carboxílico (1,90 g, 5,86 mmols) em tetraidrofurano (10 mL) a temperatura ambiente. Depois de agitar durante

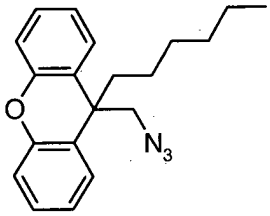
1,5 horas, a mistura de reação foi extinguida com adição de Na_2SO_4 $10H_2O$ (2 g) a 0°C. A mistura foi filtrada e lavada com etilacetato. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto título como um óleo incolor que foi diretamente empregado e sem caracterização na próxima etapa.

E2. [9-(3-Etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metanol



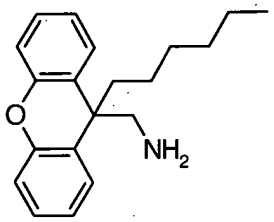
O composto título foi analogamente preparado tal como descrito para (9-hexil-9H-xanten-9-il)-metanol empregando éster de metila de ácido 9-(3-etóxi-propil)-9H-xanteno-9-carboxílico em vez de éster de metila de ácido 9-hexil-9H-xanteno-9-carboxílico. HPLC (Condição-B) t_R = 1,96 minuto; EM: 281 $[M+H]^+$.

E3. 9-Azidometil-9-hexil-9H-xanteno



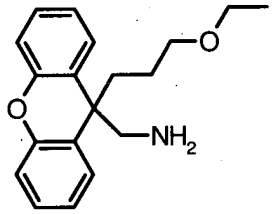
A uma mistura de (9-hexil-9H-xanten-9-il)-metanol (1,60 g, 5,40 mmols) e trifenil-fosfina (1,70 g, 6,48 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado éster de dietila de ácido azodicarboxílico (40% em tolueno, 2,94 mL, 6,48 mmols) a temperatura ambiente. Depois que a mistura foi agitada durante 10 minutos, azida de difenilfosforila (1,78 g, 6,48 mmols) foi adicionado a temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 24 horas, e em seguida água foi adicionada. O produto foi extraído com etilacetato e a camada orgânica foi lavada com salmoura. Depois de seca sobre Na_2SO_4 e filtrada, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultado foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano = 1/1) para isolar o composto titulado que foi diretamente empregado e sem caracterização na próxima etapa.

E4. C-(9-Hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina



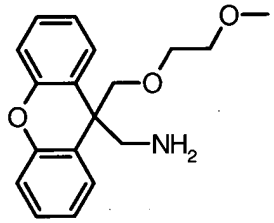
A uma solução de 9-azidometil-9-hexil-9H-xanteno (1,10 g, 3,42 mmols) dissolvido em THF (20 mL) foi adicionado trifenilfosfina (1,80 g, 6,85 mmols) seguido por água (0,62 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. Depois de adicionar água, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto titulado. HPLC (condição-B) t_R = 1,80 minuto; MS; 296 $[M+H]^+$.

E5. C-[9-(3-Etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



O composto título foi analogamente preparado tal como descrito para C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando [9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metanol em vez de C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina na etapa E3 e 9-azidometil-9-(3-etóxi-propil)-9H-xanteno em vez de 9-Azidometil-9-hexil-9H-xanteno na etapa E4. HPLC (Condição-B) t_R = 1,56 minutos, MS; 298 $[M+H]^+$.

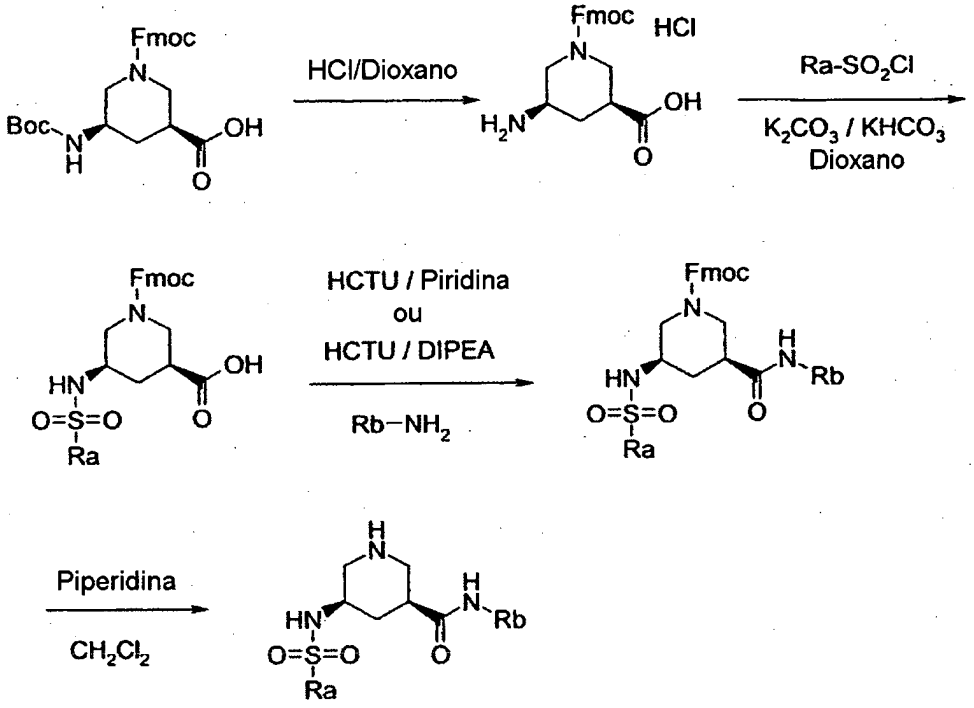
E6. C-[9-(2-Metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



O composto título foi analogamente preparado tal como descrito para C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando [9-(3-metóxi-etioximetil)-9H-xanten-9-il]-metanol em vez de C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-

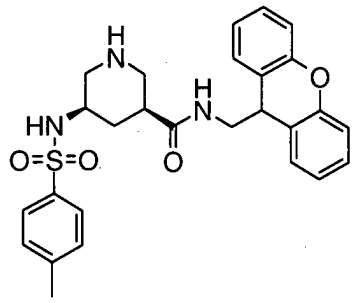
metilamina na etapa E3 e 9-azidometil-9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanteno em vez de 9-azidometil-9-hexil-9H-xanteno na etapa E4. HPLC (Condição-B) t_R = 1,65 minuto, EM: 300 $[M+H]^+$.

Esquema 1



(Ra, Rb são de preferência como dedutível dos Exemplos abaixo)

Exemplo 1: (9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



Uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R*,5S*)-(tolueno-4-sulfonilamino)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2/piperidina (14 mL) é agitada durante uma horas a temperatura ambiente. Depois da evaporação a vácuo, o resíduo é

purificado através de cromatografia *flash* (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) para produzir o composto título como um sólido branco. EM: 492 $[M+H]^+$, TLC Rf (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) = 0,33.

O material de partida é preparado como segue:

1.A. éster 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico, hidrocloreto

A uma mistura de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (Intermediário 2) (4,7 g, 10,1 mmol) em dioxano (25 mL), HCl (4 M em dioxano, 25 mL, 100 mmol) é adicionada e a mistura de reação é agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Hexano (50 mL) é adicionado e os cristais são filtrados, lavados com hexano e secos a vácuo para produzir o composto título como um sólido branco. EM: 367,4 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,48 minutos.

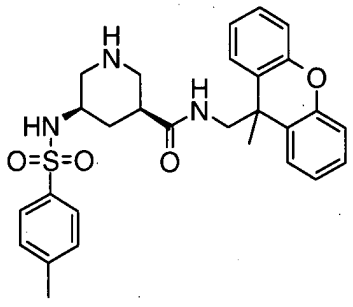
1.B. Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico

A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de hidrocloreto de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico (9,67 g, 24 mmol), K_2CO_3 (4,98 g, 36 mmol em 50 mL de H_2O), $KHCO_3$ (3,6 g, 36 mmol em 36 mL de H_2O e dioxano (85 mL), cloreto de 4-toluenossulfonila (5,03 g, 26,4 mmol) é adicionado em várias porções a uma temperatura de 0 - 5°C. A agitação é continuada a esta temperatura durante uma hora. A mistura de reação é diluída com H_2O e acidificada com HCl a pH 2. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etila. Depois de lavar com salmoura, os extratos orgânicos combinados são secos (Na_2SO_4) e o solvente é evaporado a vácuo para produzir o composto título como um sólido branco. EM: 521,1 $[M-H]^-$; t_R (HPLC, Waters Symmetry C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,05% de TFA/H_2O + 0,05% de TFA durante 6 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,66 minutos.

1.C. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R*,5S*)-(tolueno-4-sulfonilamino)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico

A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico (300 mg, 0,576 mmol) em CH_2Cl_2 (6 mL), DIPEA (49,3 mL, 0,288 mmol) é adicionado, seguido por HCTU (260 mg, 0,628 mmol) em CH_3CN (6 mL). A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição de C-(9H-xanten-9-il)-metilamina (121,7 mg, 0,576 mmol) agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas a temperatura ambiente. A suspensão é filtrada e o filtrado evaporado. O resíduo desse modo obtido é distribuído entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. A cromatografia *flash* (CH_2Cl_2/MeOH) produz o composto título como um sólido bege. TLC, R_f (CH_2Cl_2/MeOH 9/1) = 0,35.

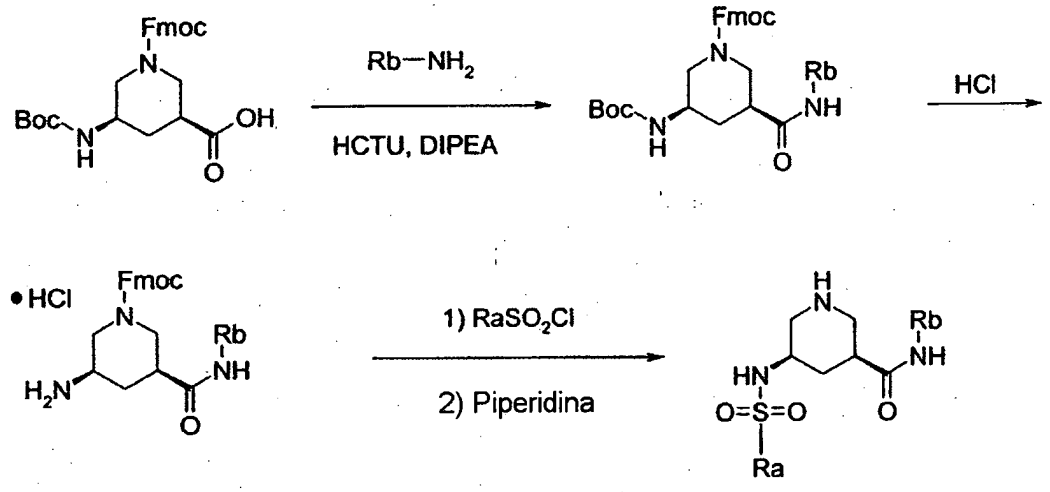
Exemplo 2: (9-Metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 1 empregando C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina em vez de C-(9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: 506 $[M+H]^+$

TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH/NH3 50/6/1) = 0,53.

Esquema 2



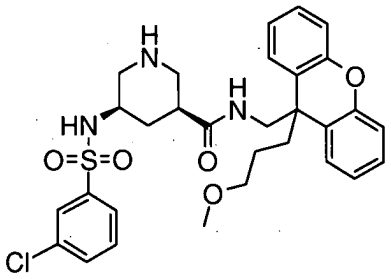
(Ra, Rb são de preferência como dedutível dos Exemplos abaixo)

Procedimento geral, Esquema 2

A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 eq.) em CH_2Cl_2, N-etildiisopropilamina (0,5 eq.) é adicionado, seguido através de hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (1,09 eq.) em CH_3CN. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição da amina correspondente (1 eq.), agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas a temperatura ambiente. A mistura de reação é distribuída entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. Uma mistura do produto desse modo obtida e HCl (4 M em dioxano, ~30 eq.) é agitado durante uma hora a temperatura ambiente. A mistura é evaporada até a secura. O produto restante é dissolvido em piridina e resfriado em um banho de Gelo. Depois da adição de 4-dimetilaminopiridina (0,3 eq.) e o cloreto de sulfonila correspondente (4 eq.), o banho de gelo é removido, e a mistura é agitada a temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação é diluída com H_2O e acidificada com HCl a 1N para pH 2, e a camada aquosa é extraída três vezes com acetato

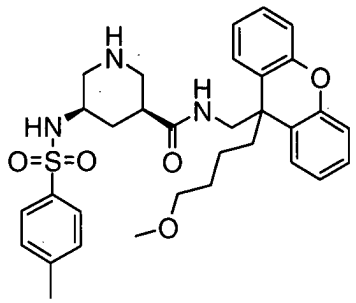
de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e evaporadas para produzir o composto título como um sólido amorfo branco. O composto cru é agitado durante uma hora a temperatura ambiente com um solução preparada lentamente de CH_2Cl_2/piperidina 4:1. A mistura de reação é evaporada a vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia de HPLC preparativa (YMC-Pack Pro C18 coluna, 150 mm x 30 mm, 5 µM; 10 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA, 20 minutos, fluxo 20 ml/min).

Exemplo 3: [9-(3-Metóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto título é preparado como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 2" empregando-se C-[9-(3-metóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cloreto de 3-clorobenzonossulfonila. EM: 585 $[M+H]^+$; TLC, Rf CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) = 0,5.

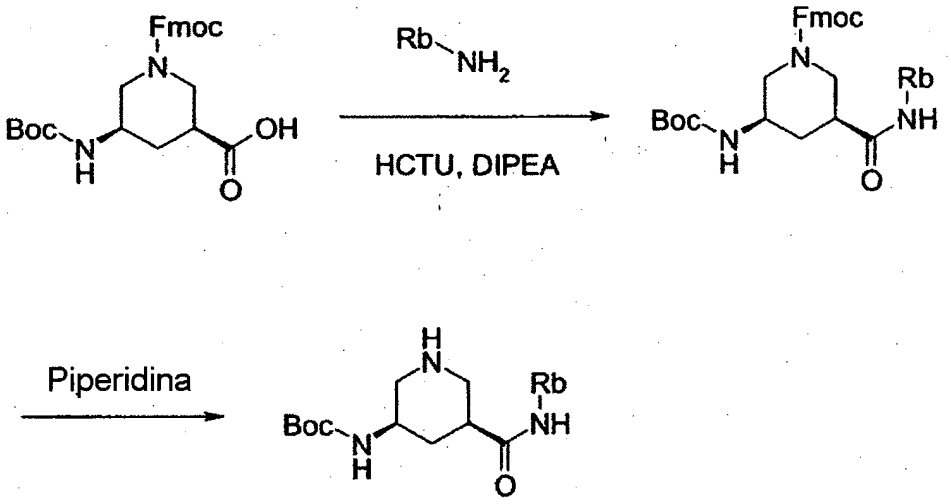
Exemplo 4: [9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto título é preparado como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 2" empregando-se C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cloreto de 4-toluenossulfonila. EM: $[M+H]^+$ 587;

TLC, Rf CH_2Cl2/MeOH/NH3 50/6/1) = 0,57.

Esquema 3

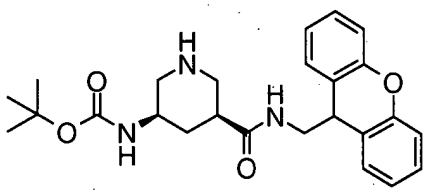


(Ra, Rb são de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Procedimento geral, Esquema 3

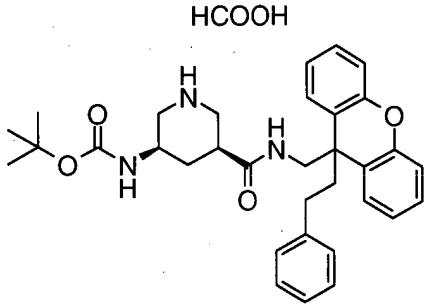
A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 eq.) em CH_2Cl_2, DIPEA (0,5 eq.) é adicionado, seguido por HCTU (1,09 eq.) em CH_3CN. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição da amina correspondente (1 eq.), agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas a temperatura ambiente. A mistura de reação é distribuída entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. O produto desse modo obtido é agitado em uma mistura de CH_2Cl_2/piperidina 4:1 durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A mistura de reação é evaporada e o resíduo purificado através de cromatografia de HPLC preparativa (YMC-Pack Pro C18 coluna, 150 mm x 30 mm, 5 µM; 10 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H2O + 0,1% de TFA, 20 minutos, fluxo 20 ml/min).

Exemplo 5: Éster de terc-butila de ácido ((3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico



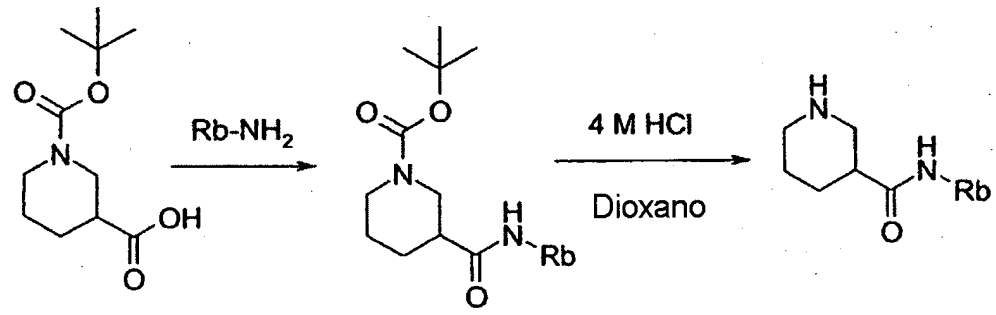
O composto título é preparado tal como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 3" empregando-se C-(9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: 438 $[M+H]^+$; TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH/NH3 50/6/1) = 0,38.

Exemplo 6: Éster de terc-butila de ácido {(3R*,5S*)-5-[(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico, formiato



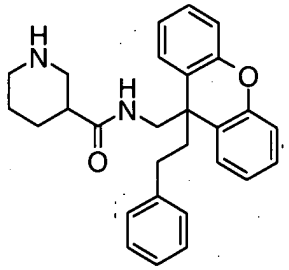
O composto título é preparado tal como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 3" empregando-se C-(9-fenetil-9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 543; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,3 minutos.

Esquema 4



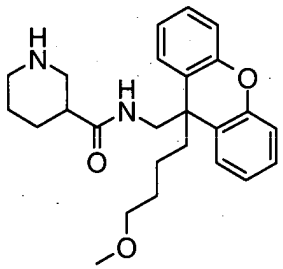
(Rb é de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Exemplo 7: (9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido piperidin-3-carboxílico



O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 8 empregando C-(9-fen-etil-9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 409; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,04 minuto.

Exemplo 8: [9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido piperidin-3-carboxílico



A uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (260 mg, 0,5 mmol) em dioxano (3 mL), HCl (4 M em dioxano, 1 mL) é adicionado e a mistura de reação é agitada durante 3 horas a temperatura ambiente antes de ser tratada com NaHCO3 sat. e extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca sobre $Na2SO_4$, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido amarelo. MS (LC-MS): 409 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,2 minutos.

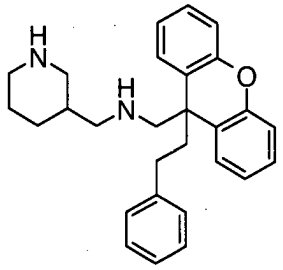
O material de partida é preparado como segue:

Éster de terc-butila de ácido 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico

A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-terc-butila de ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (Aldrich, Buchs, Suíça) (231 mg, 1

mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (342 mg, 0,8 mmol) e depois de 5 minutos C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (200 mg, 0,67 mmol) e trietilamina (0,9 mL) em CH_3CN (1,5 mL) é adicionado. A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente durante a noite, antes de $NaHCO_3$ sat. ser adicionado. A camada aquosa é extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo, que é purificado através de cromatografia flash em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1/1 a 0/1) para produzir o composto título como um sólido incolor. MS (LC-MS): 453 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/acetato de etila 1/1) = 0,21.

Exemplo 9: (9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil-amina



A uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-{[9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (280 mg, 0,5 mmol) em dioxano (3 mL) é adicionado HCl (4M em dioxano, 2 mL) e a mistura de reação é agitada durante duas horas a 60°C antes de ser tratada com $NaHCO_3$ sat. e extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo incolor. MS (LC-MS): 413 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,4 minutos.

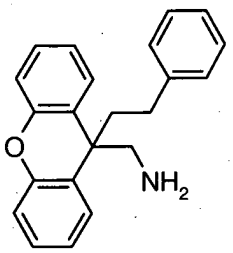
Os Materiais de partida são preparados como segue:

A) Éster de *terc*-butila de ácido 3-{[9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-formil-piperidin-1-carboxílico (130 mg, 0,6 mmol) (Arch Corperation, New Brunswick, E.U.A.),

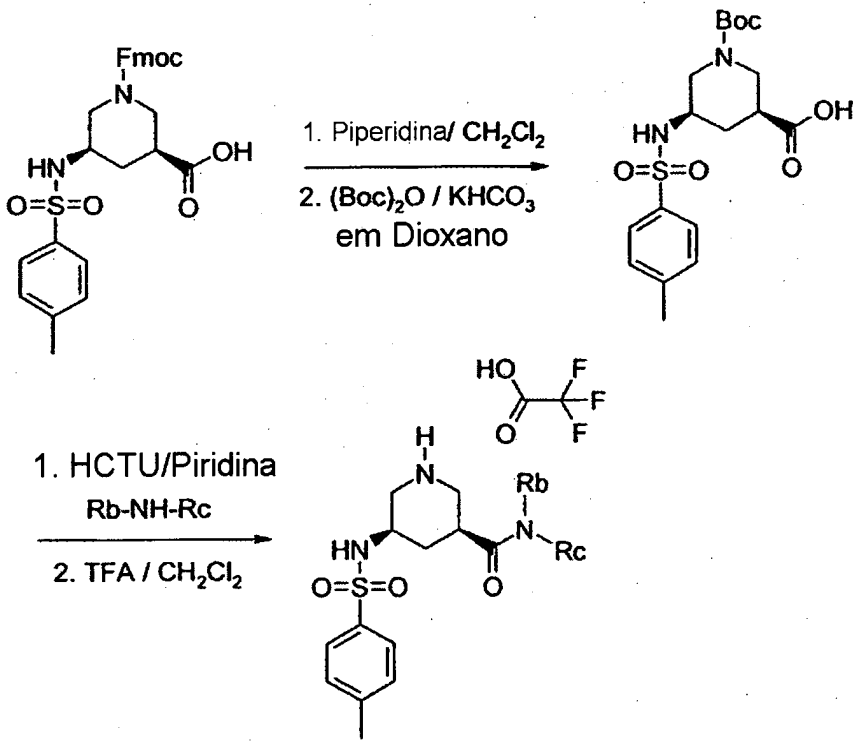
C-[9-fenetil-9H-xanten-9-il]-metilamina (283 mg, 0,9 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (330 mg, 1,5 mmol) em 1,2-dicloroetano (2 mL) é agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura crua é purificada através de cromatografia flash em sílica-gel (eluente: acetato de cicloexano/etila 9/1 a 1/1) para produzir o composto título como um óleo incolor. MS (LC-MS): 514 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/acetato de etila 1/1) = 0,5.

B) C-(9-fenetil-9H-xanten-9-il)-metilamina



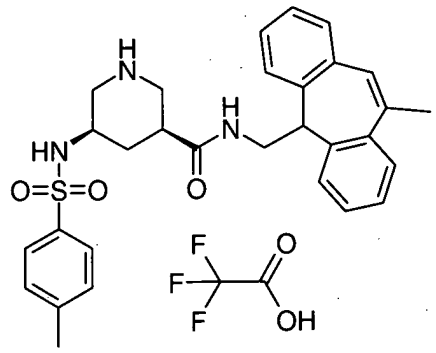
O composto título é analogamente preparado tal como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando-se brometo de feniletila em vez de iodeto de metila na etapa B2. EM: 316 $[M+H]^+$.

Esquema 5



(Rb, Rc são de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Exemplo 10: (10-Metil-5H-dibenzo[a,d]cicloepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



Uma parte pequena de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico obtida como descrita abaixo (40 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em piridina (0,5 mL). A solução é resfriada a 2°C, é tratada com hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio e é agitada a 2°C durante uma horas. A mistura resultante é adicionada a uma solução pré-resfriada de C-(10-metil-5-H-dibenzo[a,d]cicloepten-5-il)-metilamina (veja por exemplo CH 478754) (23,5 mg, 0,1 mmol) em piridina (0,4 mL). A mistura de reação é agitada a 4°C durante 14 horas, evaporada em uma corrente de ar, e o resíduo é em seguida evaporado duas vezes depois da adição de CH_2Cl_2. O produto cru é dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e colocado em um cartucho de HM-N Isolute® de 3 mL (Argonaut Technologies, Inc., Mid Glamorgan, U.K.) pré-tratado com uma solução de K_2CO_3 aquosa a 10% (2 mL). O composto é eluído com CH_2Cl_2 (2 x 6 mL). A camada orgânica é evaporada e seca a temperatura ambiente. Uma solução de CH_2Cl_2/ácido trifluoroacético (1:1) é adicionada ao resíduo, a mistura é agitada durante uma hora a temperatura ambiente e evaporada. O resíduo é purificado através de HPLC preparativa (YMC-Pack Pro C18 coluna, 150 mm x 30 mm, 5 µM; 10 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA, 20 minutos, fluxo 20 ml/min) para produzir o composto título. MS (LC-MS): 516,5 $[M+H]^+$. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,51 minutos.

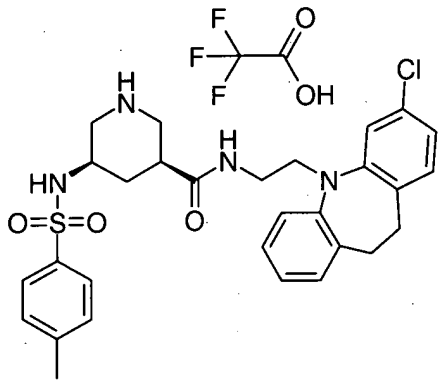
O material de partida é preparado como segue:

A) Éster de 1-*terc*-butila de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-

piperidin-1,3-dicarboxílico

Uma mistura de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico (11 g, 21,1 mmol), piperidina (62,6 mL, 633 mmol) e CH_2Cl_2 (170 mL) é agitado durante uma hora a temperatura ambiente. A solução é evaporada e o resíduo é distribuído entre CH_2Cl_2 e solução de $KHCO_3$ aquosa a 10%. Depois da separação, a camada aquosa é lavada uma segunda vez com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas são extraída com solução de $KHCO_3$ a 10%. Quantidade total de solução de $KHCO_3$: 170 ml (solução a 10%). As soluções aquosas combinadas são tratadas com dioxano (170 mL) e dicarbonate de di-*terc*-butila (27,3 mL, 120 mmol), e a mistura resultante é agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Depois da adição de solução de K_2CO_3 (10%, 50 mL), a mistura é lavada duas vezes com éter de metila de terc-butila. A camada aquosa é acidificada lentamente para pH 2 com uma solução de $NaHSO_4$ a 10%. A camada aquosa é extraída três vezes com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com H_2O, secas (Na_2SO_4) e evaporadas para produzir o composto título como um sólido amorfo. MS (LC-MS): 299 [M+H-$C_5H_8O_2$], 343 [M+H-C_4H_8]; t_R (HPLC, Symmetry C18 (3 x 150 mm); 5 - 100% de CH_3CN + 0,05% de TFA/H_2O + 0,05% de TFA durante 6 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,99 minutos.

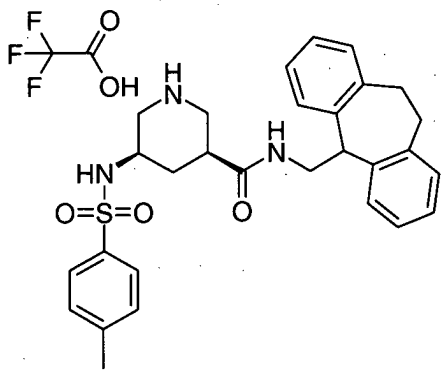
Exemplo 11: [2-(3-cloro-10,11-diidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



O composto título é analogamente preparado tal como descrito

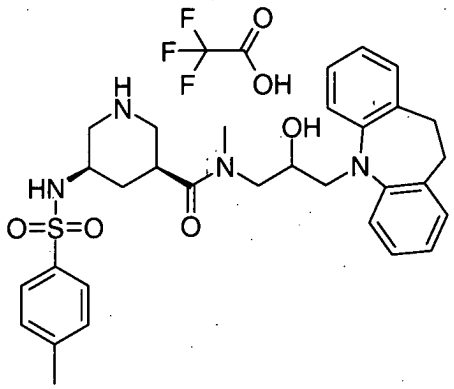
no Exemplo 10 empregando 2-(3-cloro-10,11-diidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etilamina (veja por exemplo Bickel, M.H., Brodie B.B., Intern. J. Neuropharmacol. (1964), 3, 611-21) em vez de 10-aminometil-9,10-diidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 553,5/555,2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Symmetry C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,05% de TFA/H_2O + 0,05% de TFA durante 6 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,79 minutos.

Exemplo 12: (10,11-Diidro-5H-dibenzo[a,d]cicloepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



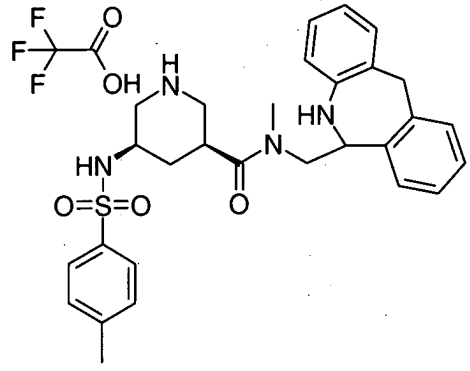
O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 10 empregando C-(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]cicloepten-5-il)-metilamina (veja por exemplo Humber, L.G., Davis, M.A.; Fr. (1967), FR 1491687) em vez de 10-aminometil-9,10-diidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 504,6 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,25 minutos.

Exemplo 13: [3-(10,11-Diidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-2-hidróxi-propil]-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 10 empregando 1-(10,11-diidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-3-metilamino-propan-2-ol (veja por exemplo EP 0 107 134) em vez de 10-aminometil-9,10-diidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 563,6 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,48 e 5,53 minutos (diastereômeros).

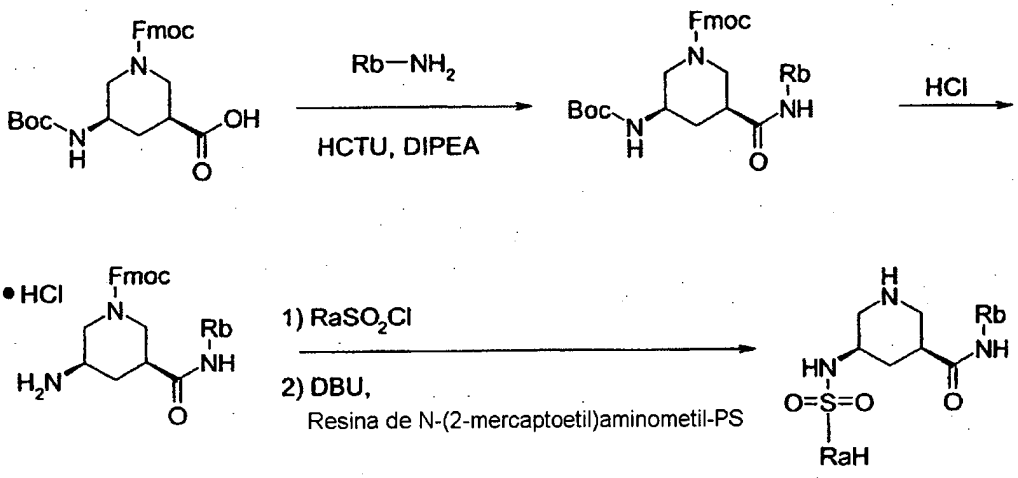
Exemplo 14: (6,11-diidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetil)-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 10 empregando (6,11-diidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetil)-metil-amina (veja por exemplo Van der Burg, W., J., Bonta, I. L., Delobelle, J., Ramon, C., Vargaftig, B.; J. Med. Chem. (1970), 13, 35-9) em vez de 10-aminometil-9,10-diidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 519,1

$[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,24 e 5,34 minutos (diastereômeros).

Esquema 6



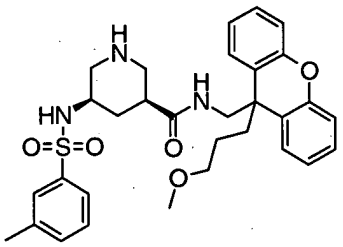
(Ra, Rb são de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Procedimento geral, Esquema 6

A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 eq.) em CH_2Cl_2, N-etildiisopropilamina (0,5 eq.) é adicionado, seguido através de hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (1,09 eq.) em CH_3CN. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição da amina correspondente (1 eq.), agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas a temperatura ambiente. A mistura de reação é distribuída entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. Uma mistura do produto dessemodo obtida e HCl (4 M em dioxano, ~30 eq.) é agitada durante uma hora a temperatura ambiente. A mistura é evaporada até a secura. O produto restante é dissolvido em piridina e resfriado em um banho de gelo. Depois da adição de 4-

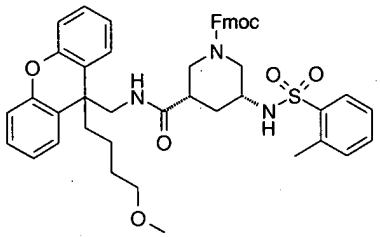
dimetilaminopiridina (0,3 eq.) e o cloreto de sulfonila correspondente (4 eq.), o banho de gelo é removido, e a mistura é agitada a temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação é diluída com H_2O e acidificada com HCl a 1N para pH 2, e a camada aquosa é extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, seca (Na_2SO_4) e evaporada para produzir o composto título como um sólido amorfo branco. A uma solução do composto cru em THF, resina de N-(2-mercaptoetil)aminometil-PS (6,3 eq.) e DBU (0,5 eq.) são adicionados. Após agitação a temperatura ambiente durante duas horas a resina é removida por filtragem. O filtrado é evaporado a vácuo e o resíduo é purificado através de cromatografia de HPLC preparativa (coluna XTerra Prep MS C18, 100 mm x 30 mm, 5 µM; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA, 32 minutos, taxa de fluxo 30 ml/min).

Exemplo 15: [9-(3-Metóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(tolueno-3-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



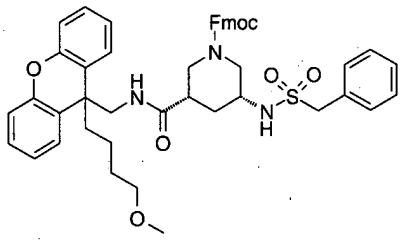
O composto título é preparado tal como descrito sob "Procedimento geral, Esquema 6" empregando-se cloreto de C-[9-(3-metóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e 3-metila-benzenossulfonila. EM: 578 $[M+H]^+$; HPLC (Condição-B) t_R =2,35 minutos

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(tolueno-2-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



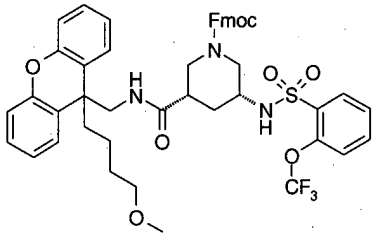
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de α-toluenossulfonila (26 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 800; HPLC (Condição-A): t_R = 4,84 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenilmetanossulfonilamino-piperidin-1-carboxílico



O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de α-toluenossulfonila (34 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 800; HPLC (Condição-A): t_R = 4,72 minutos.

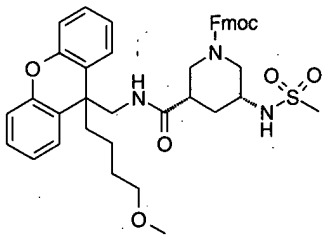
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-trifluorometóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de benzenossulfonila de 2-(trifluorometil) (47 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z".

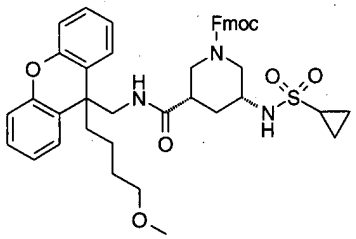
Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 870; HPLC (Condição-A): t_R = 4,92 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-metanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



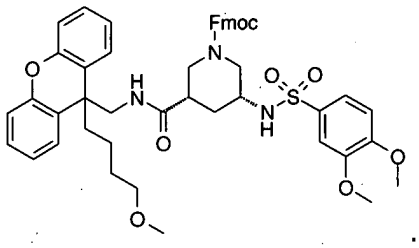
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de metanossulfonila (14 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 724; HPLC (Condição-A): t_R = 4,32 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido de (3R,5S)-3-ciclopropanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



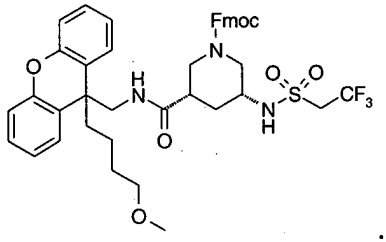
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de ciclopropanossulfonila (18 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 750; HPLC (Condição-A): t_R = 4,45 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



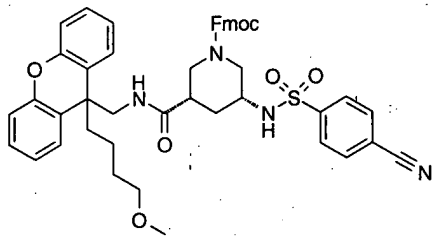
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 3,4-dimetoxibenzenossulfonila (43 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 846; HPLC (Condição-A): t_R = 4,55 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2,2,2-triflúor-etanossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



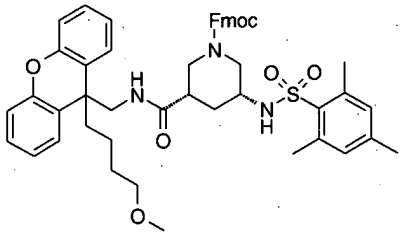
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2,2,2-trifluoroetanossulfonila (20 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 792; HPLC (Condição-A): t_R = 4,62 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-ciano-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



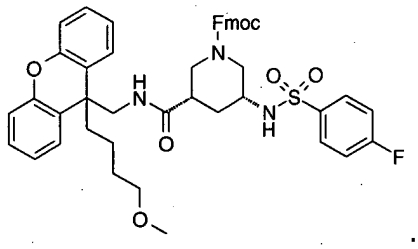
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-cianobenzenossulfonila (36 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 811; HPLC (Condição-A): t_R = 4,60 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2,4,6-trimetil-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



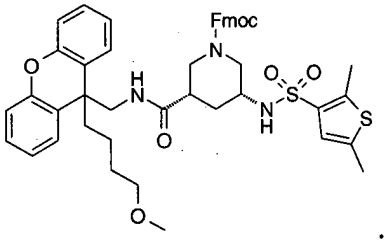
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2-mesitilenossulfonila (39 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z" material amorfo Branco; ES-EM: M+H = 828; HPLC (Condição-B): t_R = 2,46 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-flúor-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



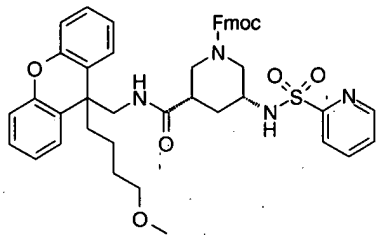
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzenossulfonila (35 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 804; HPLC (Condição-B): t_R = 2,40 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



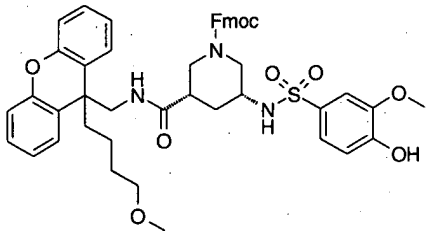
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2,5-dimetil-3-tiofenossulfonila (38 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 820; HPLC (Condição-B): t_R = 2,47 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(piridina-2-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



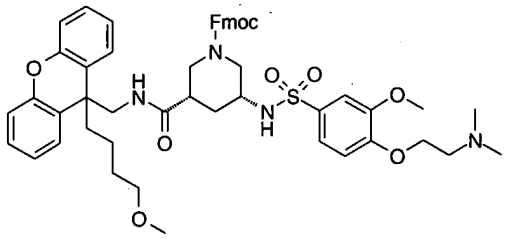
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2-piridinassulfonila (39 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 787; HPLC (Condição-B): t_R = 2,18 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



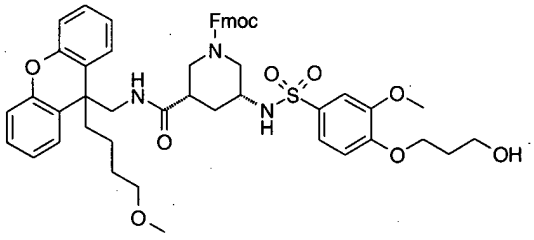
A uma solução agitada de cloreto de 4-hidróxi-3-metoxibenzenossulfonila (134 mg, 0,6 mmol) em CH_2Cl_2, acetamida de *N*,O-bis(trimetilsilil) (161 µL, 0,66 mmol) é adicionado a temperatura ambiente e agitado durante 0,5 horas sob N_2. Depois que a mistura é resfriada até 0°C, éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (341 mg, 0,5 mmol) e Et_3N (139 µL, 1,0 mmol) é adicionado, e a reação é agitada durante 12 horas. A mistura é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas através de sílica gel, e evaporadas para produzir o composto título como um pó branco; ES-EM: M+H = 832; HPLC (Condição-A): t_R = 4,35 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-3-metóxi-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (92 mg, 0,11 mmol), etanol de 2-(dimetilamino) (14 µL, 0,13 mmol) e PPh_3 (58 mg, 0,22 mmol) é adicionado. Depois de resfriar até 0°C, DEAD (26 µL, 0,17 mmol) é adicionado. A mistura de reação é deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas. A mistura é diluída com H_2O, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, são secas sobre Na_2SO_4, filtradas através de sílica gel, e são evaporadas para produzir o composto título; ES-EM: M+H = 903; HPLC (Condição-A): t_R = 3,63 minutos.

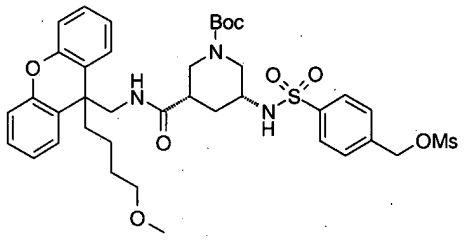
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-hidróxi-propóxi)-3-metóxi-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (92 mg, 0,11 mmol) em DMF (2 mL), 3-bromopropanol (13 µL, 0,144 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) são adicionados a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3,5 horas, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre

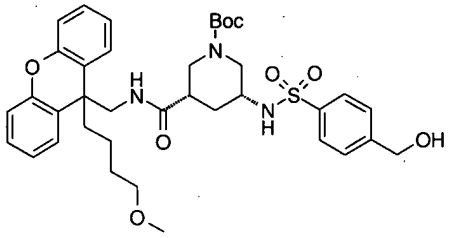
Na_2SO_4. A concentração sob pressão reduzida e filtragem através de sílica-gel produz o composto título; ES-EM: M+H = 768; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-metanossulfoniloximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidroximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (230 mg, 0,33 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL), Et_3N (69 µL, 0,4 mmol) é adicionado, seguido através de cloreto de metanossulfonila (31 µL, 0,4 mmol). Depois de agitar a temperatura durante 4 horas sob N_2, a mistura de reação é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto título como um sólido amorfo branco. O produto cru é empregado sem purificação; ES-EM: M+H = 772; HPLC (Condição-A): t_R = 4,00 minutos.

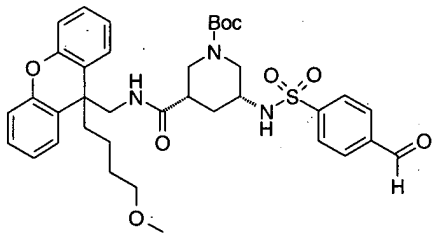
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidroximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução resfriada com gelo, agitada de material cru, éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-carbóxi-benzenossulfonil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico em MeOH (5 mL), $NaBH_4$ (19 mg, 0,5 mmol) é adicionado.

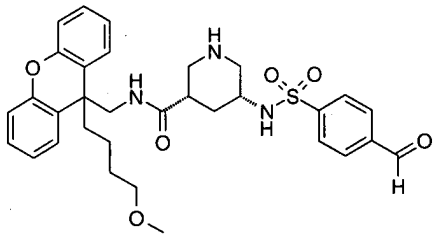
Depois de agitar durante uma hora, a mistura de reação é diluída com H_2O, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto título como um pó branco. O produto cru é empregado sem purificação; ES-EM: M+H = 694; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-formil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de [9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(4-formil-benzenossulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico em THF (5 mL), Boc_2O (19 mg, 0,5 mmol) e Et_3N (70 µL, 0,5 mmol) são adicionados, e a mistura de reação resultante é agitada sob N_2 a temperatura ambiente durante duas horas. Após adição de H_2O, a mistura de reação é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4). A concentração sob pressão reduzida e cromatografia flash em sílica-gel produzem o composto título como incolor amorfo; ES-EM: M+H = 692; HPLC (Condição-A): t_R = 4,05 minutos.

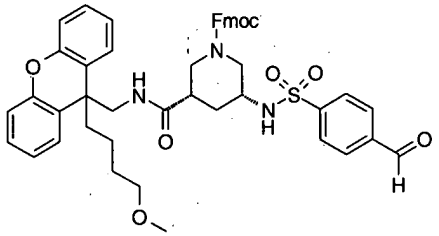
[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(4-formil-benzenossulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto título é sintetizado por remoção de grupo de Fmoc de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-formil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico analogamente para a preparação de

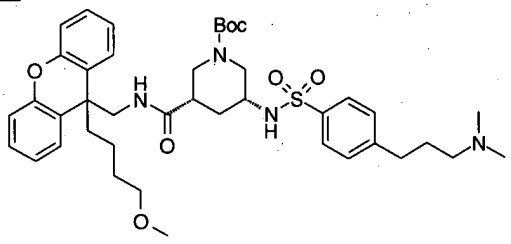
"procedimento geral, esquema Z"; ES-EM: M+H = 592; HPLC (Condição-A): t_R = 2,85 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-formil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



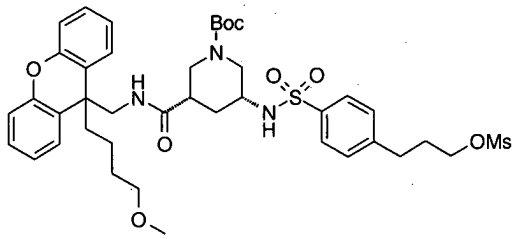
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (341 mg, 0,5 mmol) com cloreto de 4-formilbenzenossulfonila (123 mg, 0,6 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral Z. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 814; HPLC (Condição-A): t_R = 4,57 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-dimetilamino-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



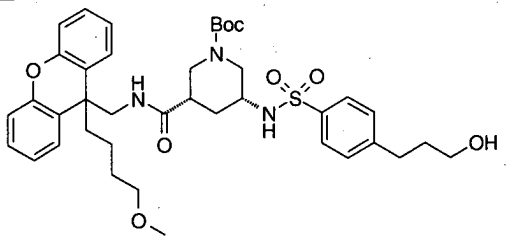
A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-metanossulfonilóxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (110 mg, 0,14 mmol), solução a 2 M de dimetilamina em THF (5 mL) é adicionada a temperatura ambiente. Depois de agitar durante a noite, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo orgânico combinado é purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto título; ES-EM: M+H = 749; HPLC (Condição-A): t_R = 3,30 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-metanossulfonilóxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto título é sintetizado por metanossulfonilação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (328 mg, 0,45 mmol) analogamente para a preparação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-metanossulfoniloximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico. Pó branco; ES-EM: M+H = 800; HPLC (Condição-A): t_R = 4,09 minutos.

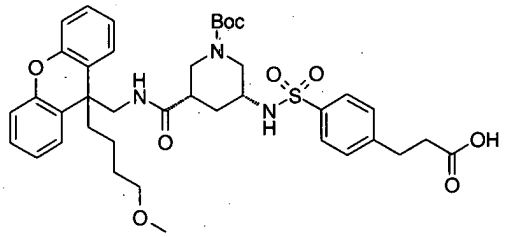
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(2-carbóxi-etil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol) em THF (3,0 mL), Et_3N (0,023 mL, 0,16 mmol) e cloroformiato de isobutila (0,02 mL, 0,15 mmol) são adicionados a 0°C. Depois de agitar durante 0,5 horas à mesma temperatura, o precipitado resultante é filtrado e o filtrado é concentrado. O resíduo é dissolvido em THF (3 mL), $LIBH_4$ (3 mg, 0,14 mmol) é adicionado a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 1,5 horas, a reação é extinguida com H_2O. A mistura resultante é extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), e concentrada. A purificação através de

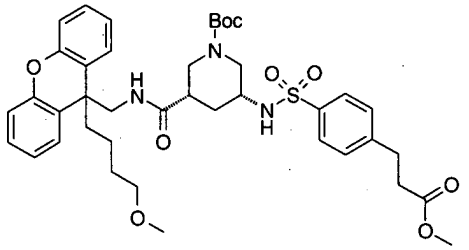
cromatografia de coluna em sílica-gel produz o composto título; M+H = 716; HPLC (Condição-A): t_R = 4,99 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(2-carbóxi-etil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



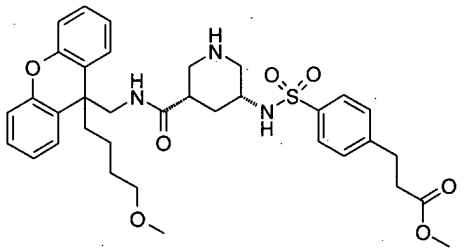
A uma solução de produto cru de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-benzenossulfonilamino]-piperidin-1-carboxílico em MeOH/H_2O/1,4-dioxano (4,0 mL /4,0 mL /2,0 mL), LIOH (0,072 mg, 3,0 mmol) é adicionado a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 4,0 horas, a mistura de reação é extinguida com HCl aq. a 1 N e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo orgânico combinado é purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto título; ES-EM: M+H = 736; HPLC (Condição-A): t_R = 3,77 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-benzenossulfonilamino]-piperidin-1-carboxílico



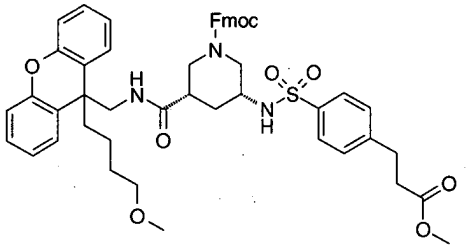
O composto título é sintetizado por proteção de Boc de éster de metila de ácido 3-[4-((3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-3-ilsulfamoil)-fenil]-propiônico empregando Boc_2O (1,2 eq.) e Et_3N (2,4 eq.). Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 750; HPLC (Condição-A): t_R = 4,17 minutos.

Éster de metila de ácido 3-[4-((3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-3-ilsulfamoil)-fenil]-propiônico



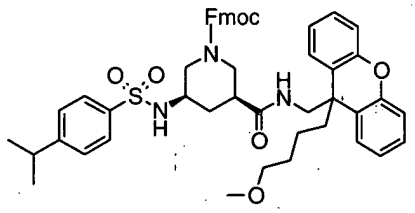
O composto título é sintetizado por remoção de grupo de Fmoc de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-benzenossulfonil-amino]-piperidin-1-carboxílico analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". O material foi empregado para próxima etapa sem purificação adicional.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metóxi-carbonil-etil)-benzenossulfonilamino]-piperidin-1-carboxílico



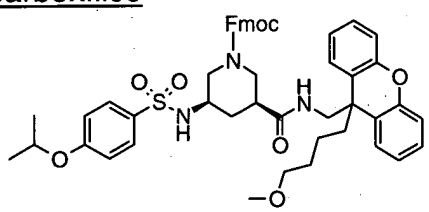
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (410 mg, 0,6 mmol) e propionate de fenila de 3-(4-clorossulfonil) de metila (174 mg, 0,66 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 872; HPLC (Condição-A): t_R = 4,65 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-isopropil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



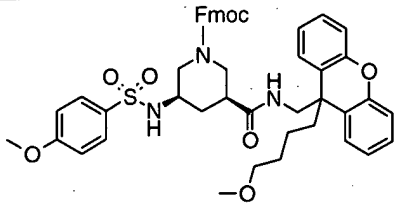
O composto título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de benzenossufonila de 4-isopropila (31,5 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco ES-EM: M+H = 828; HPLC (Condição-A): t_R =5,14 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-isopropóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto título é sintetizado por sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (107,6 mg, 0,16 mmol) e cloreto de benzenossufonila de 4-isopropóxi (37,5 mg, 0,16 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco material amorfo Branco; ES-EM: M+H = 844; HPLC (Condição-B): t_R =2,32 minutos.

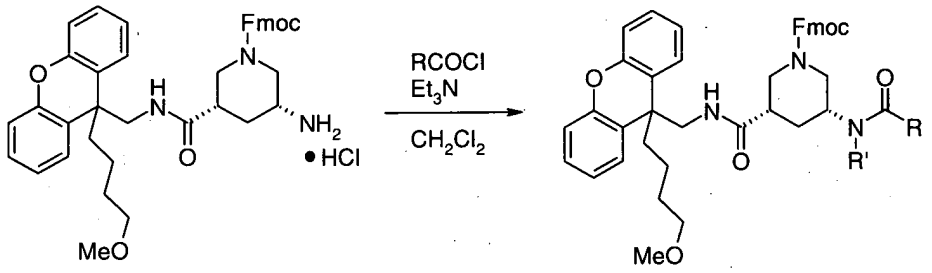
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto título é sintetizado por sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (103,5 mg, 0,15 mmol) e cloreto de benzenossufonila de 4-metóxi (36,3 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 816; HPLC (Condição-A): t_R =4,67 minutos.

Exemplo 16

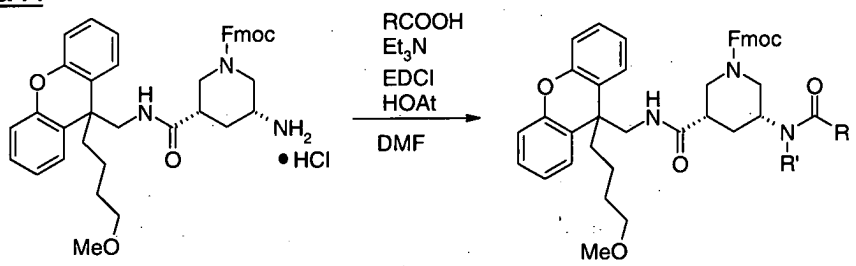
Esquema Y



Procedimento geral, Esquema Y

A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2, Et_3N (2,5 eq) é adicionado, seguido pelo cloreto ácido correspondente (1,1 eq). Depois de agitar à temperatura sob N_2, a mistura de reação é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto título como um sólido amorfo branco. O produto cru é empregado sem purificação.

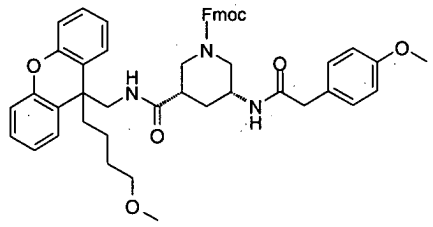
Esquema X



Procedimento geral, Esquema X

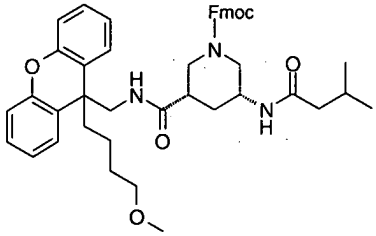
A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico em DMF, Et_3N (1,1 eq) e o ácido carboxílico correspondente (1,1 eq) são adicionados, seguido por EDCI (1,5 eq) e HOAt (1,5 eq). Depois de agitar a 0°C a temperatura ambiente sob N_2 durante a noite, a mistura de reação é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto título como um branco amorfo.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[2-(4-metóxi-fenil)-acetilamino]-piperidin-1-carboxílico



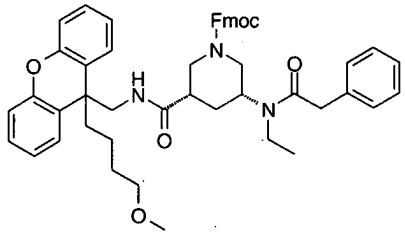
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (96 mg, 0,14 mmol) e cloreto de 4-metoxifenilacetila (0,024 mL, 0,15 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Pó branco; ES-EM: M+H = 794; HPLC (Condição-A): t_R = 4,57 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3-metil-butirilamino)-piperidin-1-carboxílico



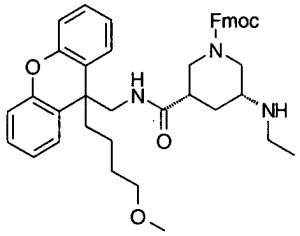
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (96 mg, 0,14 mmol) e cloreto de isovalerila (0,019 mL, 0,15 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Pó branco; ES-EM: M+H = 730; HPLC (Condição-A): t_R = 4,59 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(etil-fenilacetil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de fenilacetila (0,024 mL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Pó branco; ES-EM: M+H = 792; HPLC (Condição-A): t_R = 4,90 minutos.

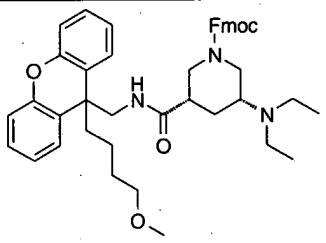
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma mistura de éster 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-

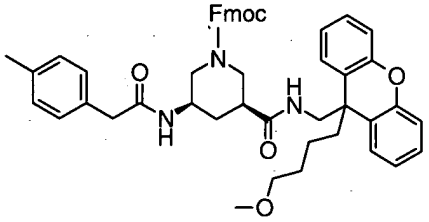
amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (205 mg, 0,3 mmol) e boroidreto de sodiociano (20 mg, 0,3 mmol) em THF (3,0 mL), acetaldeído (120 mL, 2,0 mmol) é adicionado lentamente em gotas a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 horas, a solução de reação é diluída com H_2O, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), e concentrada. A purificação através de cromatografia de coluna em sílica-gel produz o composto título; M+H = 674; HPLC (Condição-A): t_R = 3,70 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-dietilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



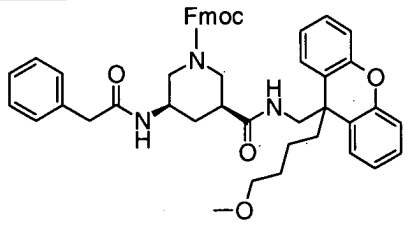
O composto titulado é sintetizado por aminação redutiva de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e acetaldeído empregando analogamente boroidreto de sodiociano para a preparação do procedimento acima. Pó branco; ES-EM: M+H = 674; HPLC (Condição): t_R = 3,79 min

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-p-tolil-acetilamino)-piperidin-1-carboxílico



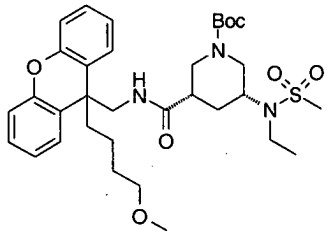
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e ácido acético de p-tolila (26,4 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 778; HPLC (Condição-A): t_R =4,78 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenilacetilamino-piperidin-1-carboxílico



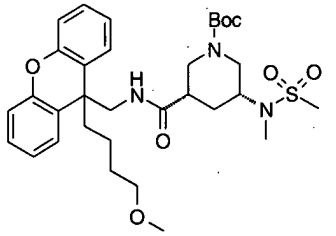
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de acetila de fenila (21,5 µL, 0,16 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 764; HPLC (Condição-B): t_R =2,34 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R, 5S)-3-(etil-metanossulfonil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}piperidin-1-carboxílico



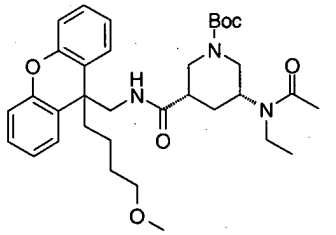
A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-metanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-99H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) em DMF (1,0 mL), EtI (0,08 mL, 0,97 mmol) e K_2CO_3 (134 mg, 0,97 mmol) são adicionados a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 horas a 40ºC, a solução de reação é purificada através de cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto titulado; M+H = 630; HPLC (Condição-A): t_R = 4,05 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R, 5S)-3-(metil-metanossulfonil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-99H-xanten -9-ilmetil]-carbamoil}piperidin-1-carboxílico



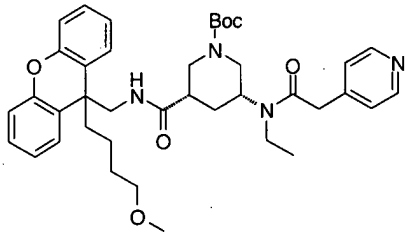
O composto titulado é sintetizado através de metilação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-metanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-99H-xanten -9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) por MeI (0,05 mL, 0,83 mmol) analogamente para a preparação de 'procedimento acima'; M+H = 616; HPLC (Condição-A): t_R = 3,92 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(acetil-etil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (55 mg, 0,1 mmol) e cloreto de acetila (0,008 mL, 0,11 mmol) analogamente para a preparação de 'o procedimento geral-Y'. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 594; HPLC (Condição-A): t_R = 3,79 minutos.

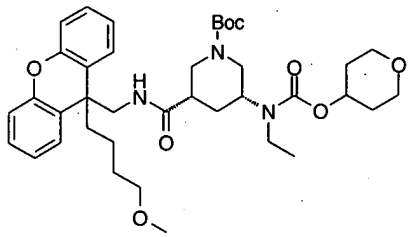
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(2-piridin-4-il-acetil)-amino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten -9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-

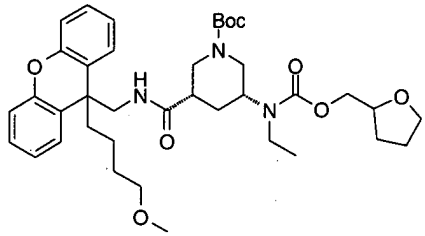
ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (55 mg, 0,1 mmol) e hidrocloreto de ácido 4-piridilacético (21 mg, 0,12 mmol) empregando-se Et_3N (0,017 mL, 0,12 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 671; HPLC (Condição-A): t_R = 3,20 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(tetraidro-piran-4-iloxicarbonil)-amino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



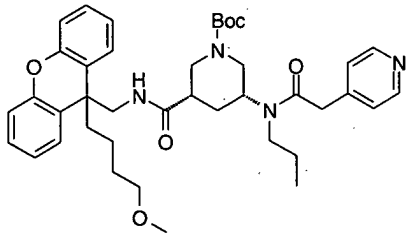
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (90 mg, 0,17 mmol) e éster de tetraidropiran-4-ila de ácido clorofórmico (41 mg, 0,25 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 680; HPLC (Condição-A): t_R = 4,24 minutos.

Mistura de partes iguais de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-{etil-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metóxi-carbonil]-amino}-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-{etil-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxicarbonil]-amino}-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



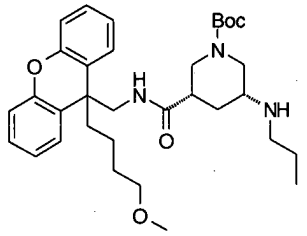
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (90 mg, 0,17 mmol) e cloroformiato de tetraidrofurfurila (41 mg, 0,25 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 680; HPLC (Condição-A): t_R = 4,30 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[propil-(2-piridin-4-il-acetil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-propilamino-piperidin-1-carboxílico (80 mg, 0,14 mmol) e hidrocloreto de ácido 4-piridilacético (30 mg, 0,17 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. O produto cru é empregado sem purificação.

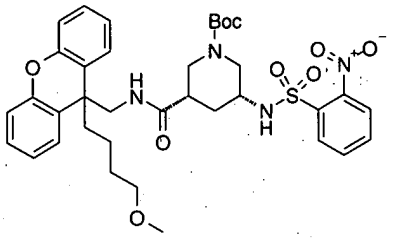
Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-propilamino-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol) em DMF (2 mL), 1-bromopropano (13 µL, 0,21 mmol) e K_2CO_3 (58 mg, 0,42 mmol) são adicionados a temperatura ambiente. Depois de agitar a 50°C durante a noite, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A concentração sob pressão reduzida e filtragem através de sílica-gel produzem o produto cru. A uma solução do produto cru em DMF (2 mL), ácido tioglicólico (20 µL, 0,28 mmol) e LIOH (14 mg, 0,56 mmol) é adicionado a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 4 horas, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O, secas sobre Na_2SO_4, e concentradas sob pressão reduzida e purificadas com sílica-gel para

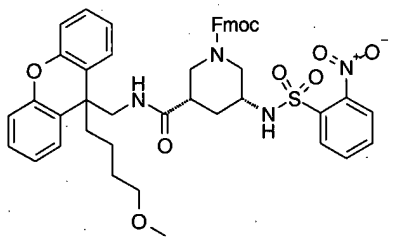
produzir o composto titulado; ES-EM: M+H = 566; HPLC (Condição-A): t_R = 3,38 minutos

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzeno-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (1,2 g, 1,46 mmol) em DMF (10 mL), KF (420 mg, 7,3 mmols), Et_3N (0,41 mL, 2,9 mmols), e Boc_2O (410 mg, 1,9 mmol) são adicionados a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 2,5 horas a temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A purificação através de cromatografia de coluna produz o composto titulado; ES-EM: M+H = 709; HPLC (Condição-A): t_R = 4,18 minutos

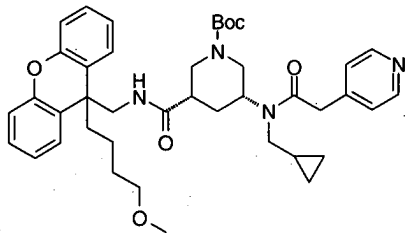
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 1,5 mmol) em CH_2Cl_2/H_2O (5 mL/5 mL), cloreto de 2-nitrobenzenossulfonila (400 mg, 1,8 mmol), bicarbonato de sódio (380 mg, 3,6 mmols) são adicionados a temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 horas à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas

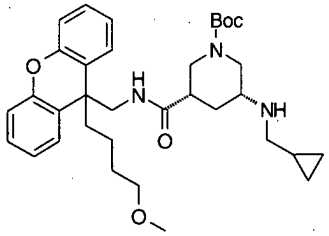
com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A purificação através de cromatografia de coluna produz o composto titulado; ES-EM: M+H = 831; HPLC (Condição-A): t_R = 4,72 minutos

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropilmetil-(2-piridin-4-il-acetil)-amino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(Ciclopropilmetil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (80 mg, 0,14 mmol) e hidrocloreto de ácido 4-piridilacético (30 mg, 0,17 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 697; HPLC (Condição-A): t_R = 3,35, 3,42 minutos. (Dois rotâmeros foram observados).

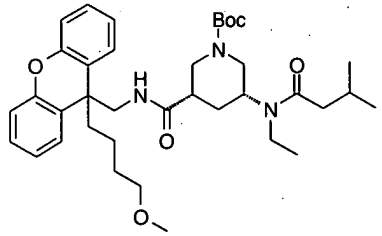
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(ciclopropilmetil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado através de alquilação de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol), seguido por desnosilação empregando-se bromociclopropano (0,02 mL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-propilamino-piperidin-1-carboxílico. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 578; HPLC (Condição-A): t_R = 3,43 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(3-metil-butiril)-amino]-5-{[9-(4-

metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (92 mg, 0,16 mmol) e hidrocloreto de ácido 4-piridilacético (0,02 mL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-A): t_R = 5,39 minutos.

Exemplos 17 a 79

Os Exemplos seguintes listados na Tabela 1 são sintetizados por desproteção do grupo Boc ou Fmoc, analogamente ao Exemplo 15 como daqui em diante ou aqui acima descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

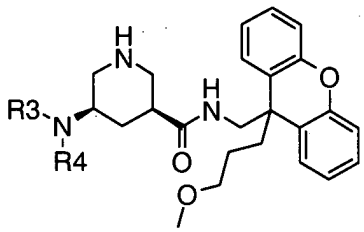
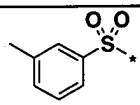
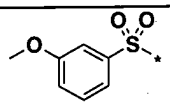
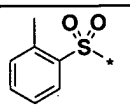
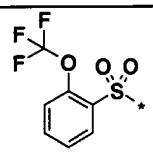
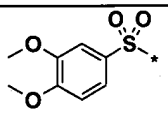
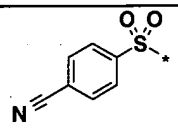
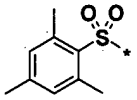
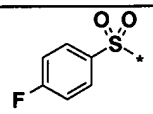
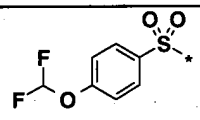
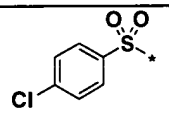
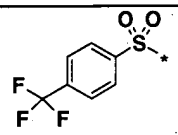
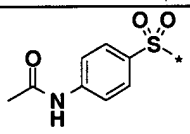
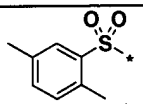
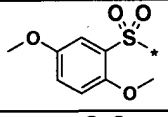
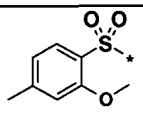
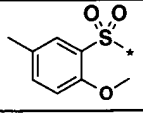
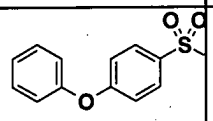
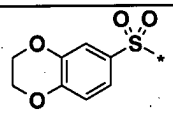
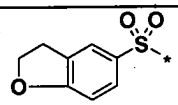
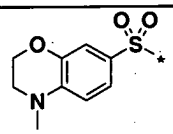
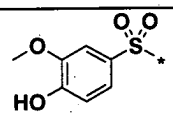
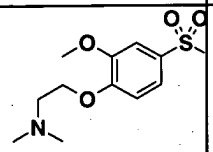
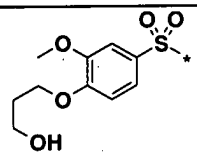
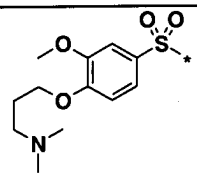
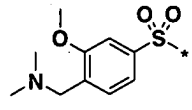
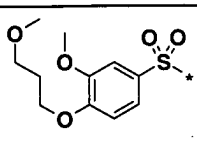
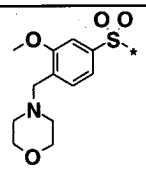
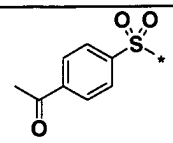
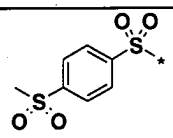
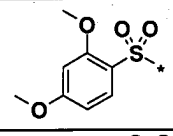
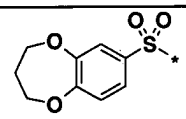
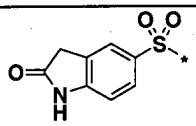
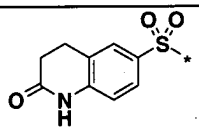
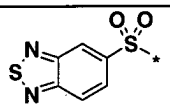
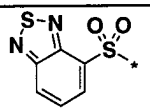
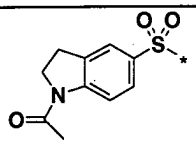
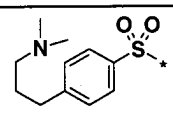
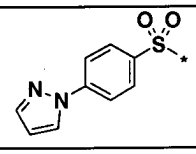


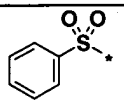
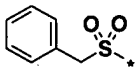
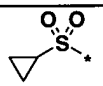
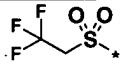
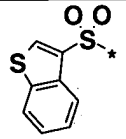
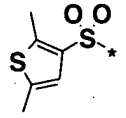
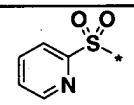
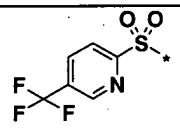
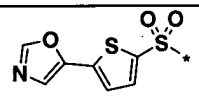
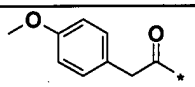
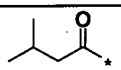
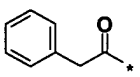
Tabela 1

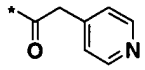
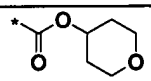
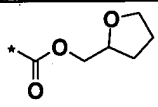
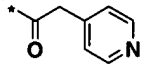
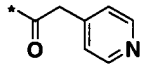
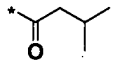
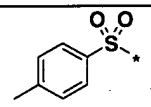
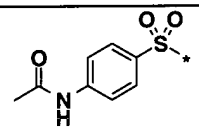
Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
17	- H		2,35 (B)	578
18	- H		2,38 (B)	594
19	- H		2,98 (A)	578

Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
20	- H		3,12 (A)	648
21	- H		2,84 (A)	624
22	- H		2,88 (A)	589
23	- H		3,22 (A)	606
24	- H		2,97 (A)	582
25	- H		1,76 (B)	630
26	- H		1,90 (B)	598
27	- H		1,88 (B)	632
28	- H		1,59 (B)	621
29	- H		1,79 (B)	592
30	- H		1,81 (B)	624
31	- H		1,85 (B)	608
32	- H		2,06 (B)	608

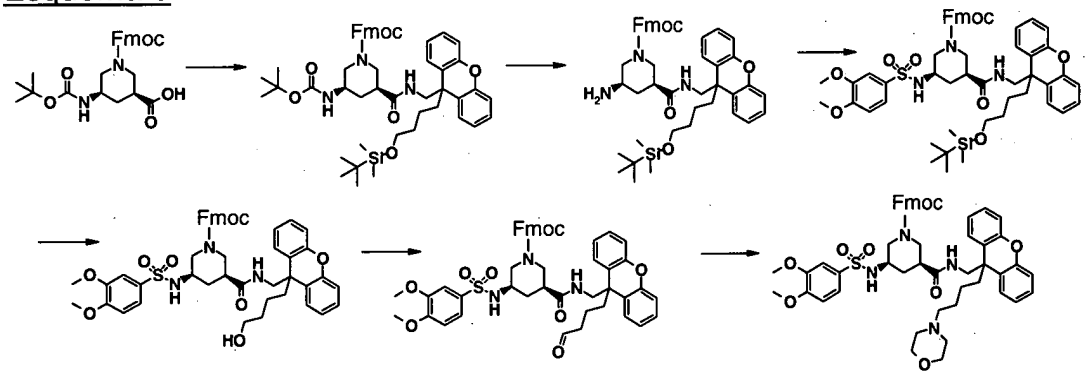
Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
33	- H		1,84 (B)	656
34	- H		1,67 (B)	621
35	- H		2,85 (A)	606
36	- H		2,90 (A)	635
37	- H		2,72 (A)	610
38	- H		2,40 (A)	681
39	- H		2,67 (A)	668
40	- H		2,40 (A)	695
41	- H		2,40 (A)	621
42	- H		2,97 (A)	682

Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
43	- H		2,43 (A)	663
44	- H		1,66 (B)	606
45	- H		1,63 (B)	642
46	- H		1,69 (B)	624
47	- H		1,71 (B)	636
48	- H		1,55 (B)	619
49	- H		1,57 (B)	633
50	- H		1,71 (B)	622
51	- H		1,68 (B)	622
52	- H		1,62 (B)	647
53	- H		2,43 (A)	649
54	- H		2,95 (A)	630

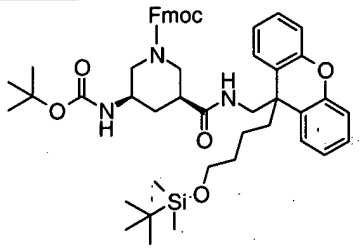
Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
55	- H		1,69 (B)	564
56	- H		2,95 (A)	578
57	- H		2,55 (A)	502
58	- H		2,68 (A)	528
59	- H		2,88 (A)	570
60	- H		3,09 (A)	620
61	- H		3,09 (A)	598
62	- H		1,61(B)	565
63	- H		3,02 (A)	633
64	- H		2,82 (A)	637
65	- H		2,92 (A)	572
66	- H		2,84 (A)	508
67	- Et		3,10 (A)	570
68	- Me		2,70 (A)	516
69	- Et		2,79 (A)	530
70	- Et	- Et	2,35 (A)	480

Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
71	- Et		2,63 (A)	494
72	- Et		2,34 (A)	571
73	- Et		2,88 (A)	580
74	- Et		2,93 (A)	580
75	- *n*Pr		2,44, 2,50 (A) dois rotâmeros	585
76			1,51 (B)	597
77	- Et		2,95 (A)	536
78	- Me		1,81 (B)	592
79	- Me		1,60 (B)	635

Esquema 9

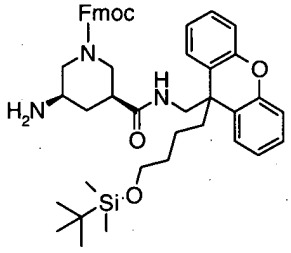


F1. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 g, 2 mmols) em DMF (5 mL) sob N_2 foi adicionado, a temperatura ambiente, EDCI.HCl (456 mg, 2 mmols) e HOAT (272 mg, 2 mmmols). A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente durante poucos minutos. Em seguida, C-{9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-butil]-9H-xanten-9-il}-metilamina (795 mg, 2 mmols) foi adicionado. Depois de agitar a temperatura ambiente durante duas horas, H_2O foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida a cromatografia em sílica-gel para produzir o composto titulado como material amorfo branco. MS (M+H) =846; HPLC (Condição-A): t_R = 6,17 minutos.

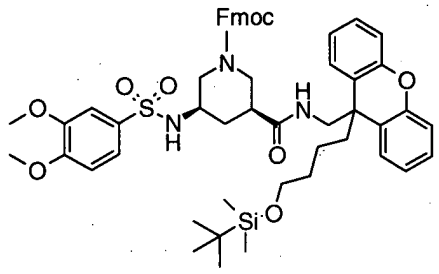
F2. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



À solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (1,14 g, 1,3 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 foi adicionado 2,6-lutidina (0,98 mL, 8,4 mmols) e TMSOTf (0,78 mL, 4,2 mmols) a 0°C. A solução resultante é aquecida a

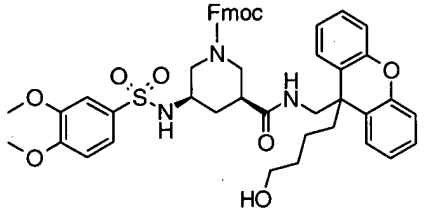
temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. Em seguida, $NaHCO_3$ aq. sat. e MeOH foram adicionados, concentrados sob pressão reduzida para produzirem o composto titulado. MS (M+H) =746; HPLC (Condição-A): t_R =4,77 minutos.

F3. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 foi adicionado cloreto de benzenossulfonila de 3,4-dimetóxi (555 mg, 2,3 mmols) e DMAP cat. a temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente durante uma hora, e H_2O foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida a cromatografia de fase reversa para produzir o composto titulado (1,05 g, 1,1 mmol) como material amorfo branco. MS (M+H) =946; HPLC (Condição-A): t_R =5,75 minutos.

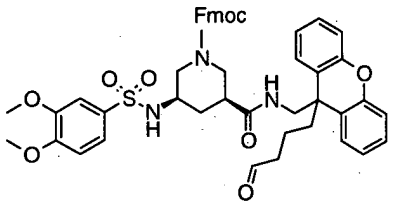
F4. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-

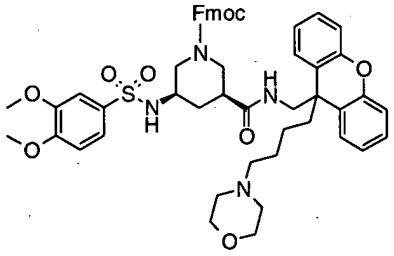
carbamoil)-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (1,05 g, 1,1 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado HCl aq. a 1 N (4 mL) a temperatura ambiente. Depois de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, HCl aq. 5 N (1 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente durante poucos minutos. $NaHCO_3$ aq. foi adicionado, a mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida a cromatografia em sílica para produzir o composto titulado em produção quantitativa como material amorfo branco. MS (M+H) =832; HPLC (Condição-A): t_R = 3,98 minutos.

F5. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-oxo-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



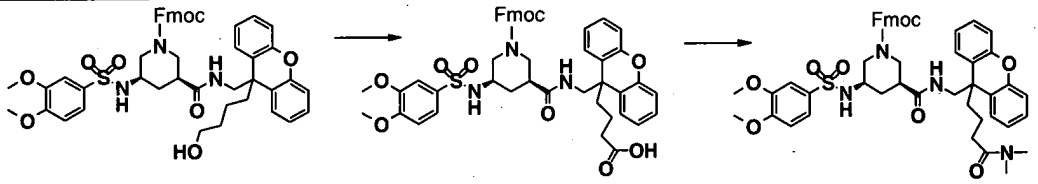
A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (132,1 mg, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 foi adicionado, periodinano de Dess-Martin (94,6 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos e filtrada empregando-se sílica-gel para produzir o composto titulado (151,7 mg, 0,155 mmol). MS (M+H) =830; HPLC (Condição-A): t_R = 4,24 minutos.

F6. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-morfolin-4-il-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico

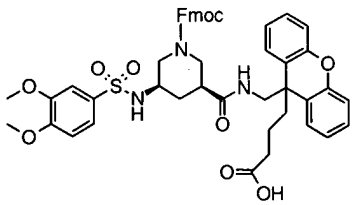


A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-oxo-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (151,7 mg, 0,155 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado sob N2, ácido acético (20 µL, 0,35 mmol) e morfolina (19,9 µL, 0,23 mmol) a 0°C. Depois de agitar a temperatura ambiente durante poucos minutos, triacetoxiboroidreto de sódio (62,5 mg, 0,29 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A solução resultante foi aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 50 minutos. Depois de $NaHCO_3$ aq. foi adicionado, a mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto titulado. ES-EM: (M+H) =901; HPLC (Condição-A): t_R = 3,37 minutos.

Esquema 10

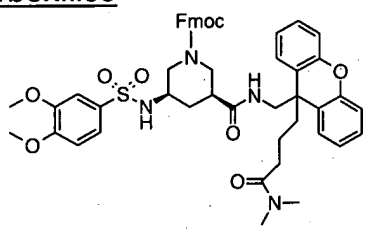


G1. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(3-carbóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-Dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (699,2 mg, 0,84 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado sob N_2, periodinano de Dess-Martin (534,6 mg, 1,26 mmol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas e filtrada através de uma almofada de sílica gel, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A seguir, ao resíduo obtido (346,2 mg), 2-metil-2-buteno (0,44 ml, 4,1 mmols) e Nah_2PO_4 (250 mg, 2,1 mmols) em uma mistura de *terc*-BuoH e H_2O (5/1) foi adicionado $NaClO_2$ (235 mg, 2,1 mmols, 80% de pureza) a temperatura ambiente. Depois de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, salmoura foi adicionada. A mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto titulado (172,8 mg) como material amorfo branco. MS (M+H) =846; HPLC (Condição-A): t_R = 3,95 minutos.

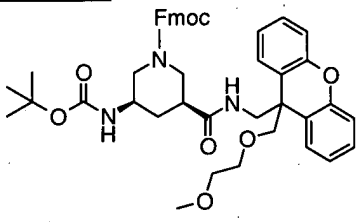
G2. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(3-dimetilcarbamoil-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(3-carbóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado sob N_2, EDCI.HCl (54,7 mg, 0,24 mmol), HOAT (32,6 mg, 0,24 mmmol) e amina de trietila (160 µL, 1,16 mmol) a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante poucas minutos. Em seguida, sal de HCl de amina de dimetila (160 mg, 1,96 mmol) foi adicionado. Depois de agitar a temperatura ambiente durante a noite, H_2O foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto

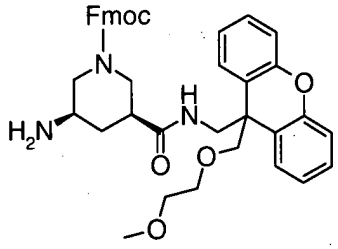
titulado como material amorfo branco. MS M+H = 873; HPLC (Condição-A): t_R =4,05 minutos.

G3. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



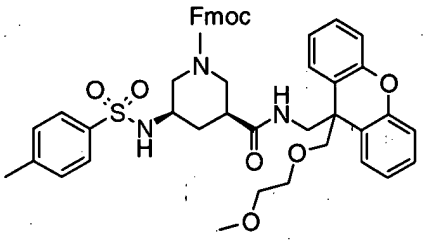
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-terc-butoxicarbonil-aminopiperidin-1,3-dicarboxílico (202,9 mg, 0,43 mmol) e C-[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (133,2 mg, 0,44 mmol) analogamente para a preparação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-({9-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico em F1 como material amorfo branco. ES-EM: M+H = 748; HPLC (Condição-A): t_R =4,68 minutos.

G4. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



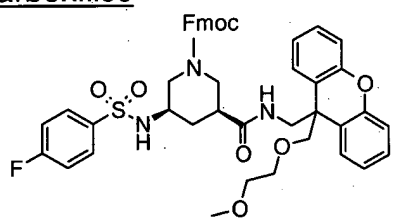
O composto título é sintetizado através de desproteção de análogos de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico "procedimento geral, Esquema 6". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 648; HPLC (Condição-A): t_R =3,35 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



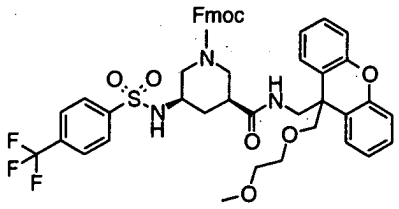
O composto título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (336,8 mg, 0,52 mmol) e cloreto de sufonila de p-tolueno (118 mg, 0,62 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 802 (Condição-A); HPLC: t_R =4,70 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-flúor-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



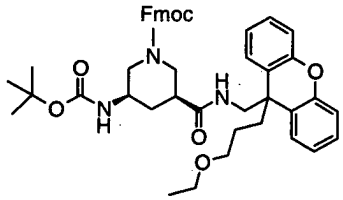
O composto título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de benzenossufonila de 4-fluoro (40 mg, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 806; HPLC (Condição-A): t_R = 4,47 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(4-triflúor-metil-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



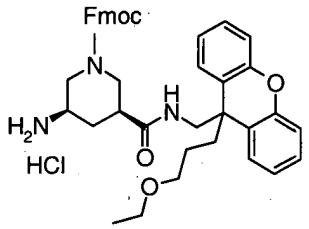
O composto título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (104,7 mg, 0,15 mmol) e cloreto de benzenossufonila de 4-trifuloro metila (69,5 mg, 0,28 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 856; HPLC (Condição-A): t_R = 4,74 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



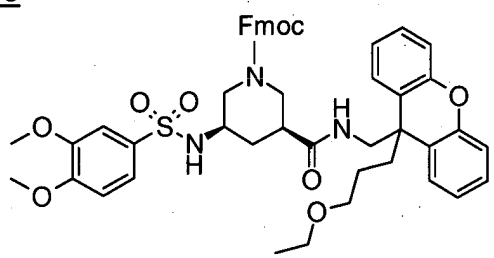
O composto título é sintetizado por condensação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-carboxílico (376,8 mg, 0,807 mmol) e C-[9-(3-Etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (240,2 mg, 0,807 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 746; HPLC (Condição-B): t_R =2,36 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-amino-5-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



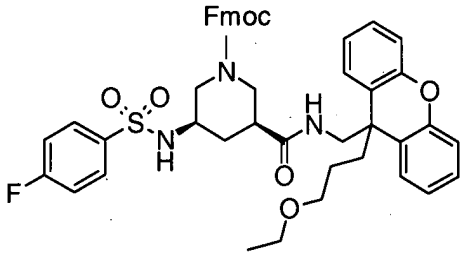
O composto título é sintetizado através de desproteção de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (448,7 mg, 0,60 mmol) analogamente "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 646; HPLC (Condição-B): t_R =1,96 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-il-metila de ácido (3S,5R)-3-amino-5-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (190,3 mg, 0,28 mmol) e sulfonilcloreto de 3,4-dimetóxi (72,6 mg, 0,31 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; um sólido branco; ES-EM: M+H = 846; HPLC (Condição-B): t_R =2,24 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(4-flúor-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



O intermediário TAI701,1 é sintetizado por sulfonilação do intermediário TAI699,2 (262,1 mg, 0,38 mmol) e sulfonilcloreto de 4-fluoro (74,8 mg, 0,38 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; um sólido branco; ES-EM: M+H = 804; HPLC (Condição-B): t_R =2,28 minutos.

Exemplos 80 a 92

O Exemplo seguinte listado na Tabela 2 é sintetizado por desproteção de grupo Fmoc, analogamente ao Exemplo 15, tal como aqui a seguir ou aqui acima descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

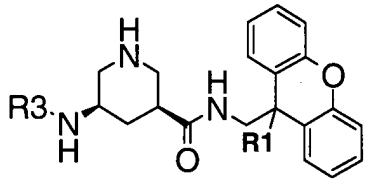
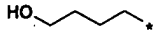
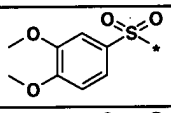
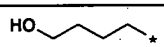
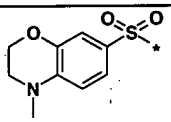
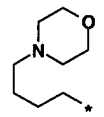
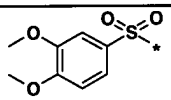
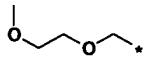
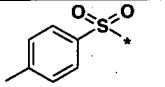
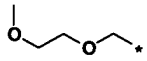
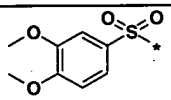
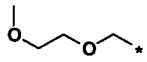
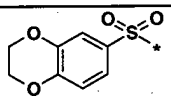
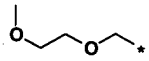
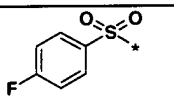
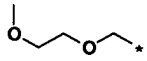
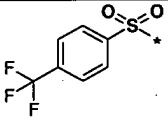
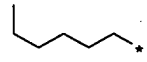
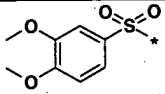
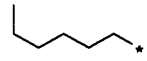
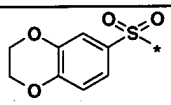
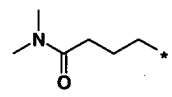
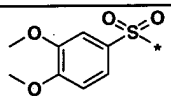
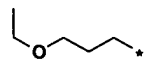
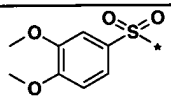
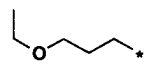
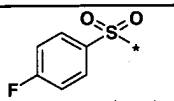
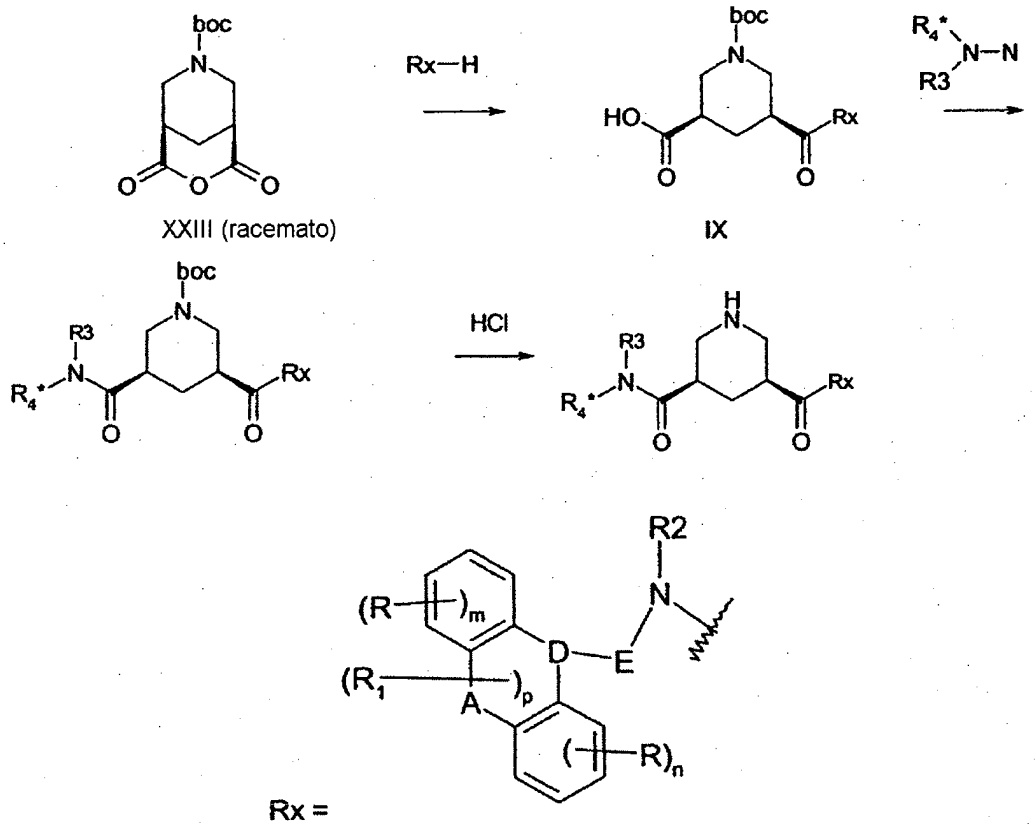


Tabela 2

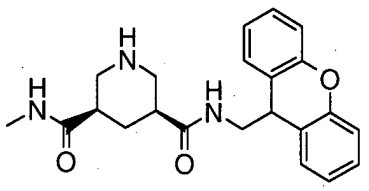
Nº	R1	R3	t_R minuto (condição de HPLC)	MS $[M+H]^+$
80			2,40 (A)	610
81			2,54 (A)	621
82			2,09 (B)	679
83			2,87 (B)	580
84			1,53 (B)	626
85			1,60 (B)	624
86			2,73 (B)	584
87			3,02 (B)	634
88			1,89 (B)	622
89			1,94 (B)	620
90			2,50 (B)	651
91			1,67 (B)	624
92			1,74 (B)	582

Esquema 6



R3 e R_4 * são como definidos nos materiais de partida, de preferência eles são dedutíveis do exemplos seguintes, tal como é Rx:

Exemplo 93 (procedimento geral, Esquema 6): 5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-metilamida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico



HCl em dioxano (4 M, 0,1 mL é adicionado a temperatura ambiente a uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R*,5S*)-3-metilcarbamoil-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico em dioxano e a solução resultante é agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Neste momento ela é congelada e liofilizada para produzir um pó branco. EM: $[M+H]^+$ 380. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN +

0,1% de TFA /H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,0 minutos.

O material de partida é preparado como segue:

A) Éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1,3-dicarboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3,3,1]nonano-7-carboxílico (1,45 g, 5,7 mmols) (veja abaixo em e sob Esquema 7), dimetil-4-aminopiridina (70 mg) e trietilamina (1,6 mL, 11 mmols) em diclorometano (10 mL) é adicionado em gotas a uma solução de C-(9H-xanten-9-il)-metilamina em diclorometano (5 mL) a 0°C. A mistura de reação é aquecida a temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente durante uma hora antes de ser diluída com diclorometano e extraída com HCl aq. a 1M. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para deixar um resíduo, que é purificado através de cromatografia *flash* em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/MeOH 95:5 a 9:1) para produzir o composto título como um sólido amarelo.

MS (LC-MS): 410 $[M+H-C(CH3)3]^+$

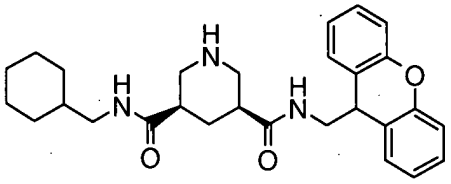
TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH 9:1) = 0,48.

B) Éster de *terc*-butila de ácido (3R*,5S*)-3-metilcarbamoil-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico

Uma solução de éster de 1-*terc*-butila de ácido (3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1,3-dicarboxílico (380 mg, 0,8 mmol), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (425 mg, 1 mmol) e N-etildiisopropilamina (0,28 mL, 1,6 mmol) em CH_2Cl_2 e acetonitrilo é agitada durante 10 minutos a temperatura ambiente. Em seguida sal de hidrocloreto de amina de metila (55 mg, 0,8 mmol) é adicionado e a reação é agitada durante a noite a temperatura ambiente. A suspensão é filtrada e os solventes são evaporados para produzir um resíduo, que é dividido entre acetato de etila e $NaHCO_3$ aq. sat.. A fase aquosa é novamente extraída com acetato de etila antes das fases orgânicas combinadas serem lavadas com HCl aq. a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas para produzir um resíduo, que é

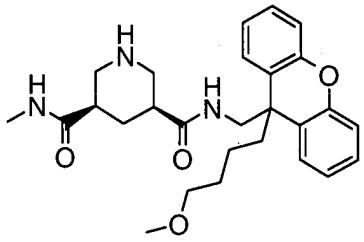
purificado através de cromatografia *flash* em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para produzir o composto título como um sólido amarelo. MS (LC-MS): 480 $[M+H]^+$. TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) = 0,25.

Exemplo 94: 5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-cicloexilmetil-amida ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico



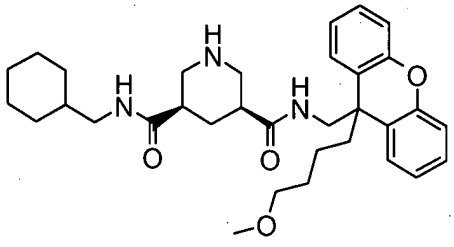
O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 15 empregando cicloexil-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 462. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA /H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,5 minutos.

Exemplo 95: 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida}5-metilamida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico



O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo X empregando C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 466. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,5 minutos.

Exemplo 96: 5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amide} de 3-cicloexilmetil-amida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico:

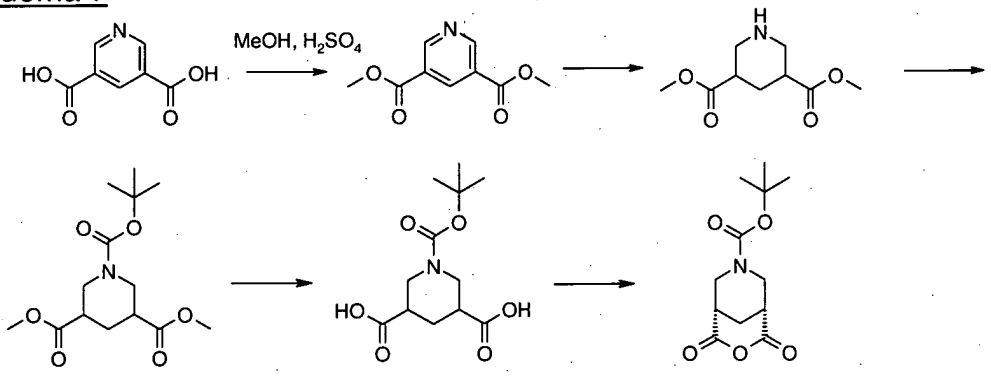


O composto título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 15 empregando C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina

e cicloexil-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 548. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA /H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,2 minutos.

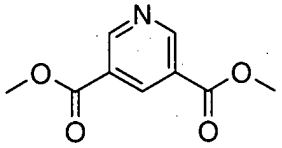
Preparação de anidrido cíclico XXIII mostrado como intermediário no Esquema 6:

Esquema 7



XXIII

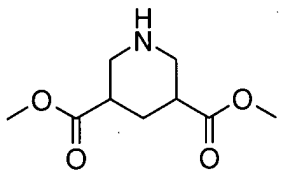
A: Éster de dimetila de ácido piridina-3,5-dicarboxílico



Ácido 3,5-piridinadicarboxílico (1,5 g, 63 mmol) e H_2SO_4 conc. (0,9 mL) em MeOH (15 mL) são aquecidos em um forno de microonda a 120°C durante duas horas. O solvente é evaporado para produzir um resíduo que é dividido entre acetato de etila e $NaHCO_3$ aq. sat.. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir um sólido amarelo claro.

MS (LC-MS): 196 $[M+H]^+$. TLC, Rf (acetato de etila/hexano 1:1) = 0,56.

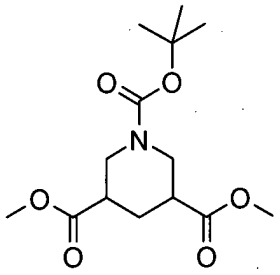
B: Éster de dimetila de ácido piperidin-3,5-dicarboxílico



Éster de dimetila de ácido piridina-3,5-dicarboxílico (5,3 g, 27 mmol) e Rh/PtO_2 (0,5 g) em MeOH (200 mL) são agitados sob hidrogênio durante a noite. A mistura resultante é filtrada e os solventes são

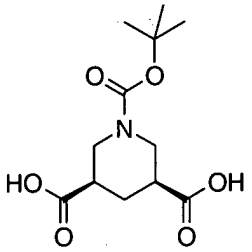
evaporados para deixar um óleo marrom. MS (LC-MS): 202 $[M+H]^+$

C: Éster 3,5-dimetila de éster de 1-*terc*-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



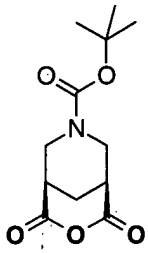
Uma solução de éster de dimetila de ácido piperidin-3,5-dicarboxílico (5,4 g, 26,8 mmols) em CH_2Cl_2 (55 mL) é tratada com Boc_2O (6,4 g, 29,5 mmols) e a reação é agitada durante a noite a temperatura ambiente. A reação é extinguida com HCl aq. a 0,1 N e a fase orgânica é lavada com HCl aq. a 0,1 N. As fases aquosas combinadas são extraídas duas vezes com CH_2Cl_2/MeOH (9/1) antes das fases orgânicas combinadas serem secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia *flash* em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para produzir o composto título como um sólido amarelo. MS (LC-MS): 302 $[M+H]^+$. TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) = 0,5.

D: Éster de 1-*terc*-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



A uma solução de éster de 3,5-dimetila de éster de 1-terc-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (6,8 g, 22,5 mmols) em MeOH/água (4:1, 120 mL), K_2CO_3 (9,4 g, 68 mmols) é adicionado. A reação é agitada ao refluxo durante a noite. O MeOH é evaporado e o resíduo é extraído com diclorometano e HCl aq. a 1 N. A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir um sólido amarelo claro. MS (LC-MS): 274 $[M+H]^+$.

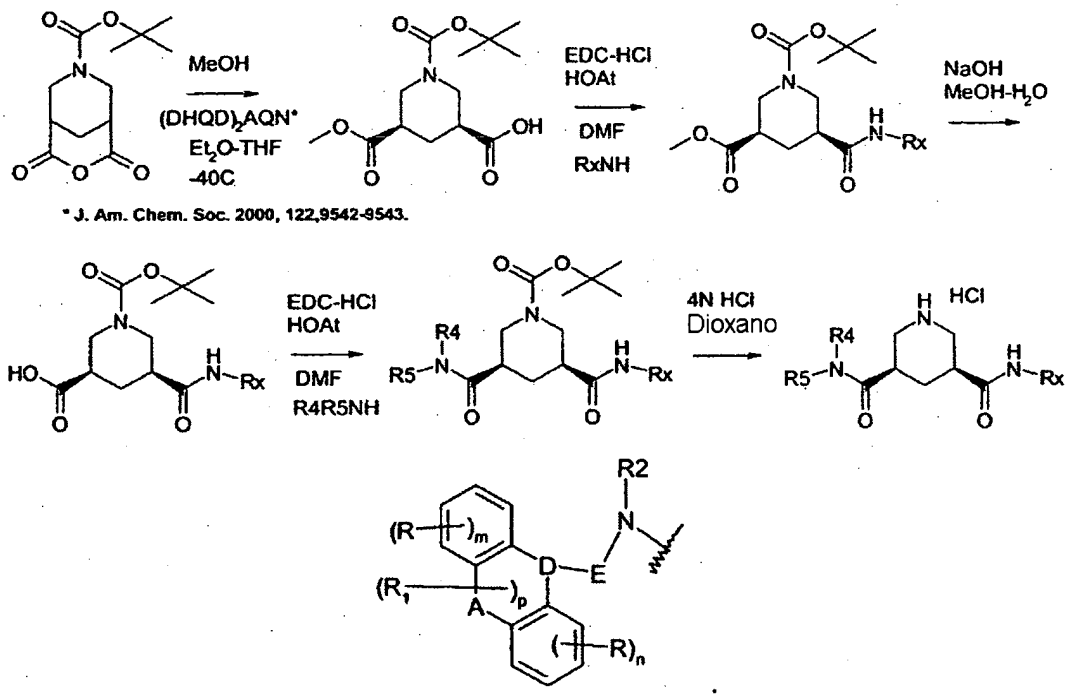
E: éster de terc-butila de ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3,3,1]nonano-7-carboxílico



Uma suspensão de éster de 1-terc-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (1 g, 3,6 mmols) em anidrido acético (20 mL) é aquecida ao refluxo durante duas horas. A mistura de reação é evaporada 3 vezes com tolueno antes de ser seca sob vácuo elevado a temperatura ambiente durante a noite para produzir um sólido amarelo. MS (LC-MS): 278 $[M+Na]^+$.

Sínteses assimétricas

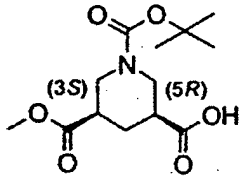
Esquema 8



R_5 e R_6 são como definidos nos materiais de partida, de preferência eles são dedutíveis dos exemplos seguintes, tal como é Rx:

Dessimetrização assimétrica

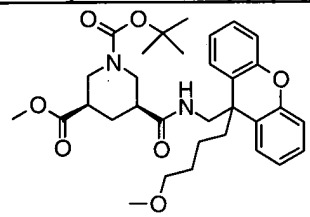
i) Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,5R)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico



À solução de éster de terc-butila de ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3,3,1]nonano-7-carboxílico (401,5 mg, 1,57 mmol) e $(DHQD)_2AQN$ comercialmente disponível (423,6 mg, 0,47 mmol, 95% de pureza) [a] dissolvida em Et_2O (60 mL) e THF (20 mL) sob N_2, MeOH (0,64 mL, 15,67 mmols) é adicionado a -40°C. Depois de agitar nesta temperatura durante 24 horas e ácido cítrico aq. sat. é adicionado. A mistura de reação é extraída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e submetida a cromatografia em sílica para produzir o composto titulado (404,3 mg) em 89% de produção como 98% de ee. Material amorfo branco; ES-EM: M+H-tBu =232; HPLC: t_R =2,73 minutos. HPLC chiral (coluna: CHIRALPAH AD-H (0,46 cm X 25 cm), eluente: hexano/i-prOH = 95/5, taxa de fluxo: 0,5 mL/min, detecção: UV 210 nm, temperatura: RT) t_R = 33,25 minutos para éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico, 35,56 minutos para éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,5R)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico,

[a] Chen, Y.; Tian, S-K.; Deng, Li. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*,9542-9543.

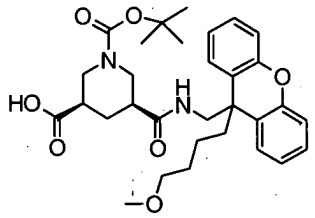
ii) Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,5R)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (2,13 g, 7,4 mmols) e C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (2,20 g, 7,4 mmols) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema X sem trietilamina". material amorfo branco.

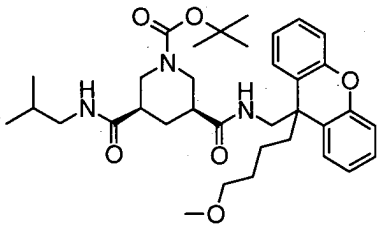
ES-EM: M+H = 567; HPLC (Condição-B): t_R =2,07 minutos.

iii) Éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



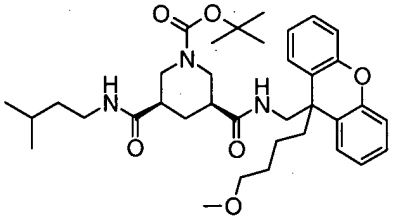
A uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (4,00 g, 7,10 mmols) em dioxano (30 mL) sob N_2, NaOH aq. a 1 N (10 mL) é adicionado a 0°C. Depois de agitar nesta temperatura durante 3 horas, HCl aq. a 1 N (10 mL) e $KHSO_4$ aq. sat. são adicionados à solução. A mistura de reação é extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto titulado (3,90 g, 7,1 mmols). Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 553; HPLC (Condição-B): t_R=1,94 minutos.

iv) Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-isobutilcarbamoil-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



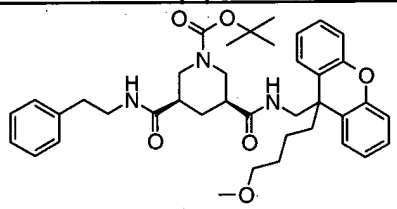
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e isobutilamina (17,9 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 608; HPLC (Condição-B): t_R =3,97 minutos.

Éster de *terc*-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3-metil-butilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico



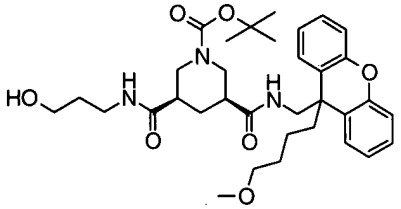
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e 3-metil-butilamina (25 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 622; HPLC (Condição-B): t_R =2,10 minutos.

Éster de *terc*-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e Fenetilamina (26,3 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-B): t_R = 2,08 minutos.

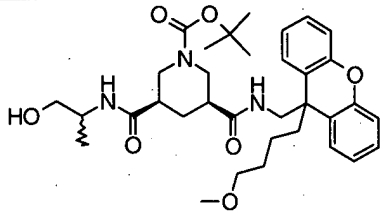
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(3-hidróxi-propilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e 3-amino-

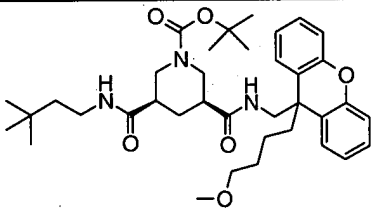
propan-1-ol (16,1 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-B): t_R =1,83 minutos.

Mistura de partes iguais de Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((S)-2-hidróxi-1-metil-etilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((R)-2-hidróxi-1-metil-etilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



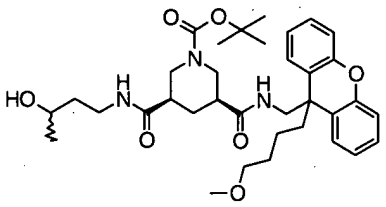
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e DL-2-amino-propan-1-ol (16,3 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-B): t_R = 1,85 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



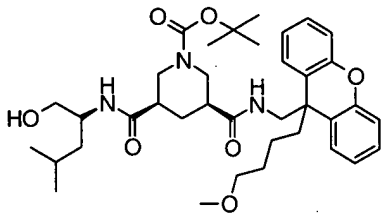
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e 3,3-Dimetil-butilamina (28,2 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-B): t_R =2,14 minutos.

Mistura de partes iguais de Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((R)-3-hidróxi-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((S)-3-hidróxi-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



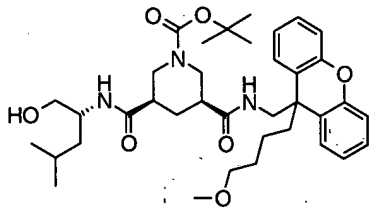
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e DL-1-amino-propan-2-ol (16,2 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-B): t_R =1,84 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



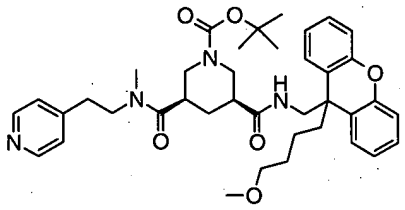
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e (S)-Leucinol (26,8 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 652; HPLC (Condição-B): t_R =1,99 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((R)-1-hidroximetil-3-metil-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



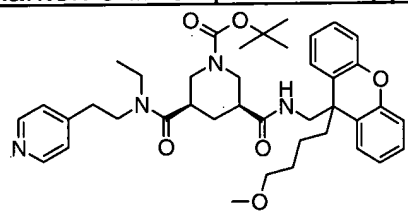
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e (R)-Leucinol (26,8 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 652; HPLC (Condição-B): t_R = 1,96 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[metil-(2-piridin-4-il-etil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico



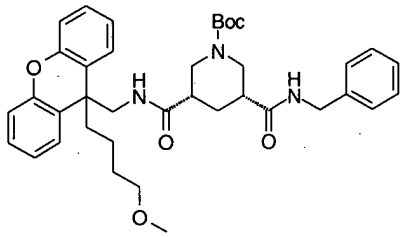
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e sal de 2HCl de metil-(2-piridin-4-il-etil)-amina (45 mg, 0,22 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo amarelo. ES-EM: M+H = 671; HPLC (Condição-A): t_R =3,09 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(2-piridin-4-il-etil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



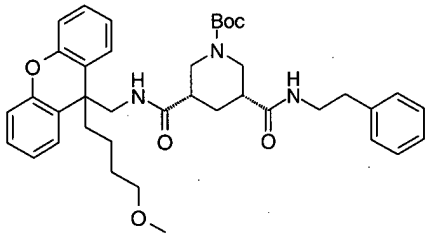
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e sal de 2HCl de etil-(2-piridin-4-il-etil)-amina (91,3 mg, 0,41 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo amarelo. ES-EM: M+H = 685; HPLC (Condição-A): t_R =3,17 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-benzilcarbamoil-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



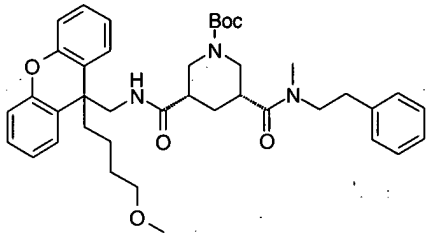
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (83 mg, 0,15 mmol) e amina de benzila (20 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 642; HPLC (Condição-A): t_R = 4,03 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5R*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenetil-carbamoil-piperidin-1-carboxílico



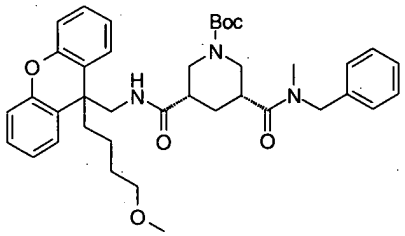
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (83 mg, 0,15 mmol) e amina de fenetila (23 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-A): t_R = 4,15 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5R*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(metil-fenetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



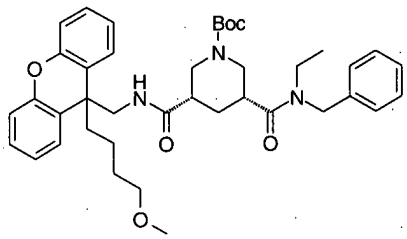
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (83 mg, 0,15 mmol) e amina de *N*-metilfenetila (26 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 670; HPLC (Condição-A): t_R = 4,32 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(benzil-metil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



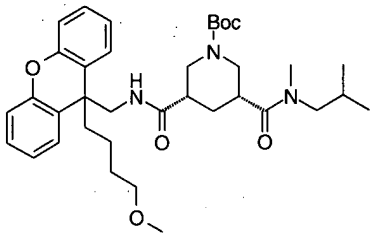
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e amina de N-metilbenzila (0,026 mL, 0,2 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-A): t_R = 4,24 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(benzil-etil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



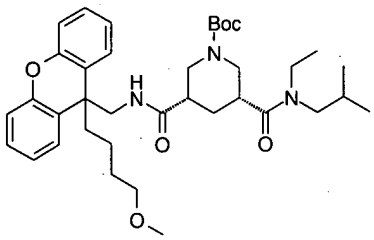
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e amina de *N*-etilbenzila comercialmente disponível (0,03 mL, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 670; HPLC (Condição-A): t_R = 4,39 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(isobutil-metil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e material conhecido, hidrocloreto de amina de metila de N-isobutila (25 mg, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 622; HPLC (Condição-A): t_R = 4,17 minutos.

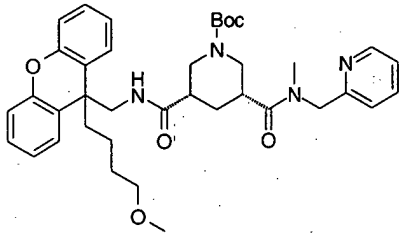
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(etil-isobutil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e material conhecido, amina de etila de *N*-isobutila (27 mg, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina".

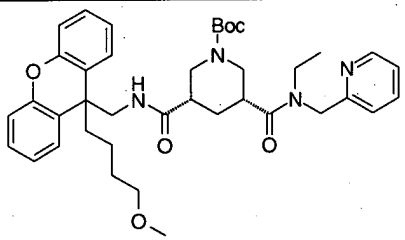
Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-A): t_R = 4,34 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(metil-piridin-2-ilmetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



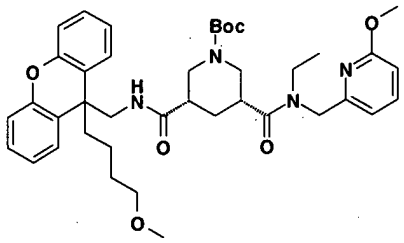
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e amina de *N*-metil-N-(2-piridilmetil) comercialmente disponível (32 mg, 0,20 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 657; HPLC (Condição-A): t_R = 3,15 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(etil-piridin-2-ilmetil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



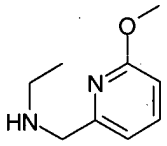
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e amina de *N*-etil-N-(2-piridilmetil) comercialmente disponível (40 mg, 0,20 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 671; HPLC (Composto-A): t_R = 3,22 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



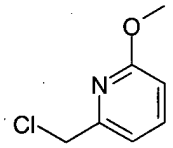
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e Etil-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina (61 mg, 0,37 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Amorfo branco; ES-EM: M = 701; HPLC (Condição-B): t_R = 2,11 minutos.

Etil-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina



O composto titulado é sintetizado por aminação de 2-clorometil-6-metóxi-piridina (126 mg, 0,80 mmol) e Etilamina a 2 M em THF (8 mL, 16,0 mmol) analogamente para a preparação do Exemplo A. óleo amarelo; ES-EM: M+H = 167; HPLC (Condição-B): t_R = 1,16 minutos.

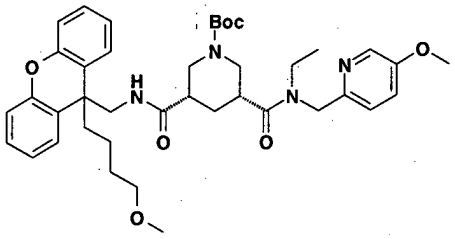
2-Clorometil-6-metóxi-piridina



Uma solução de (6-metóxi-piridin-2-il)-metanol (334 mg, 2,40 mmol) e Et_3N (0,50 ml, 3,60 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) é adicionada em gotas a Mscl (0,22 mL, 2,88 mmols) a 0°C. A mistura de reação é aquecida a temperatura ambiente e agitada durante 18 horas antes de ser diluída com CH_2Cl_2 e extraída com H_2O. A fase orgânica é seca sobre $MgSO_4$, filtrada e evaporada para deixar um resíduo que é purificado através de cromatografia

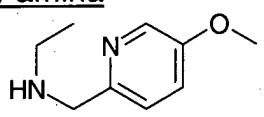
flash em sílica-gel (eluição: EtOAc: Hexano 3:7) para produzir o composto titulado como um óleo amarelo; ES-EM: M+H = 167; HPLC (Condição-B): t_R = 1,16 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



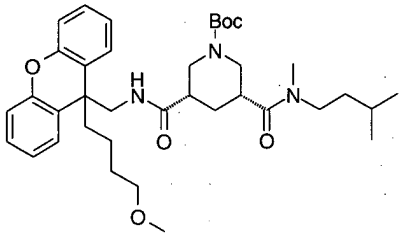
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina (33 mg, 0,20 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Amorfo branco; ES-EM: M = 701; HPLC (Condição-B): t_R = 1,83 minutos.

Etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina



Etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina é sintetizado por aminação de 2-clorometil-5-metóxi-piridina (*Inorganic Chemistry*, 42(8), 2639-2653; 2003) (215 mg, 1,31 mmol) e Etilamina a 2 M em THF (3,4 mL, 6,65 mmols) analogamente para a preparação do Exemplo A. óleo marrom; ES-EM: M+H = 167; HPLC (Condição-B): t_R = 1,19 minutos.

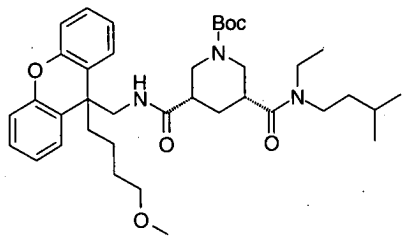
Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[metil-(3-metil-butil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-

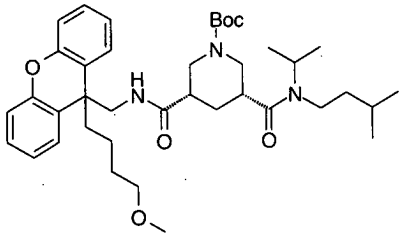
carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e hidrocloreto de amina *N*-metil(3-metilbutil) (27 mg, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-A): t_R = 4,39 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



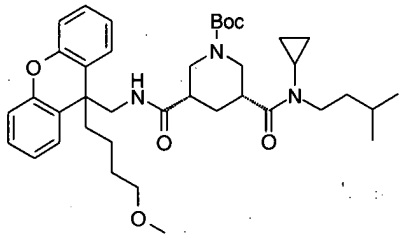
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e hidrocloreto de amina de N-etil(3-metilbutil) (34 mg, 0,22 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 650; HPLC (Condição-A): t_R = 4,55 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[isopropil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



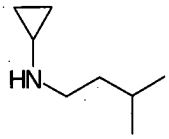
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (90 mg, 0,16 mmol) e material conhecido, hidrocloreto de amina de *N*-isopropil(3-metilbutil) (27 mg, 0,16 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 664; HPLC (Condição-A): t_R = 4,75 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



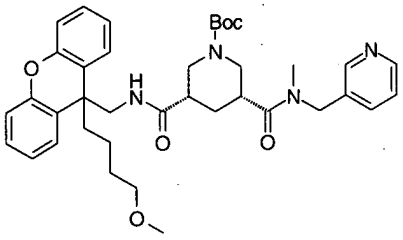
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e Ciclopropil-(3-metil-butil)-amina (65 mg, 0,5 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 662; HPLC (Condição-A): t_R = 4,67 minutos.

Exemplo A; Ciclopropil-(3-metil-butil)-amina



A uma solução de ciclopropilamina (0,7 mL, 10 mmols) em DMF (40 mL), 1-bromo-3-metilbutano (0,4 mL, 3,3 mmols) é adicionado a 0°C. Depois de agitar durante 7 horas, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com n-Hexano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A concentração sob pressão reduzida e filtragem produzem o composto titulado; ES-EM: M+H = 127; Rf = 0,18 (MeOH: CH_2Cl_2 = 1:4).

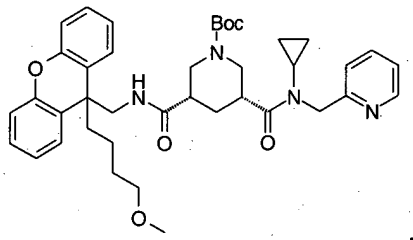
Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(metil-piridin-3-ilmetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (118 mg, 0,21 mmol) e amina de *N*-

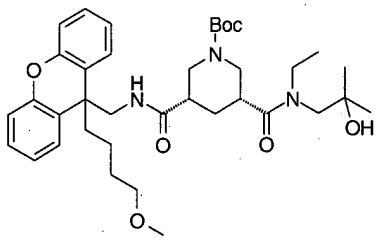
metil-N-(3-piridilmetil) comercialmente disponível (40 mg, 0,32 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 657; HPLC (Condição-A): t_R = 3,09 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(ciclopropil-piridin-2-ilmetil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



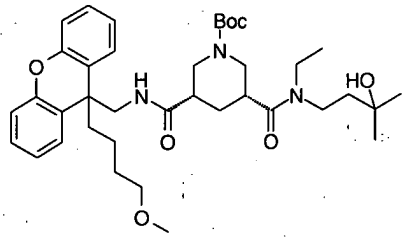
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (138 mg, 0,25 mmol) e N-(piridin-2-ilmetil)ciclopropanamina comercialmente disponível (41 mg, 0,33 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 683; HPLC (Condição-A): t_R = 3,27 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(2-hidróxi-2-metil-propil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



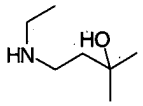
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (118 mg, 0,21 mmol) e 1-etilamino-2-metil-propan-2-ol de material conhecido (50 mg, 0,33 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 652; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(3-hidróxi-3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



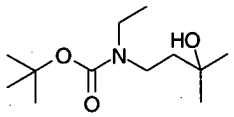
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (129 mg, 0,23 mmol) e 4-etilamino-2-metil-butan-2-ol de material conhecido (50 mg, 0,28 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 666; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

4-Etilamino-2-metil-butan-2-ol



Éster de terc-butila de ácido etil-(3-hidróxi-3-metil-butil)-carbâmico (65 mg, 0,28 mmol) é tratado com solução de HCl a 4N em 1,4-dioxano (3 mL) a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto titulado. O material é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

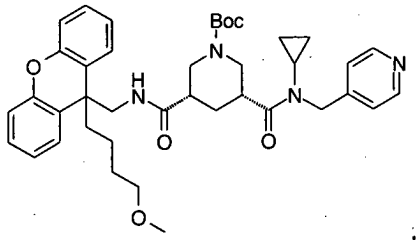
Éster de terc-butila de ácido etil-(3-hidróxi-3-metil-butil)-carbâmico



Éster de 5-etila de éster de 1-terc-butila de ácido 2-etil-pentanodióico (200 mg, 0,82 mmol) em Et_2O (1 mL) é tratado com MeMgBr (2,7 mL, 2,5 mmols) durante uma hora a temperatura ambiente. A mistura de reação é despejada em HCl aq. com gelo, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas (Na_2SO_4). O resíduo orgânico combinado é purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto titulado como um óleo

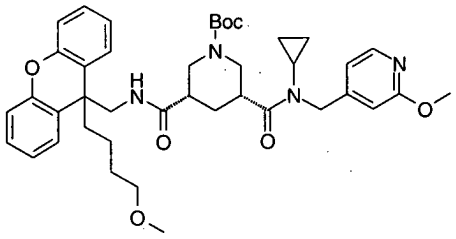
incolor; ES-EM: M+H = 232; HPLC (Condição-A): t_R = 2,95 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(ciclopropil-piridin-4-ilmetil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



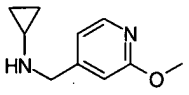
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (110 mg, 0,20 mmol) e N-(piridin-4-ilmetil)ciclopropanamina comercialmente disponível (50 mg, 0,33 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 683; HPLC (Condição-A): t_R = 3,27 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropil-(2-metóxi-piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



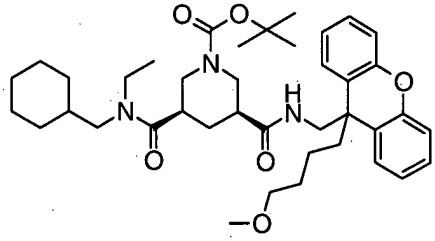
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (110 mg, 0,20 mmol) e Ciclopropil-(2-metóxi-piridin-4-ilmetil)-amina (50 mg, 0,3 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 713; HPLC (Condição-A): t_R = 3,70 minutos.

Ciclopropil-(2-metóxi-piridin-4-ilmetil)-amina



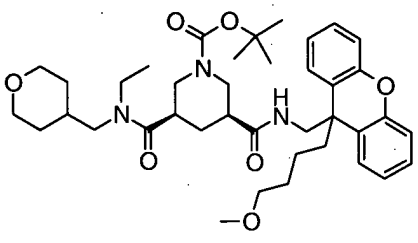
O composto titulado é sintetizada por alquilação de ciclopropilamina (0,54 mL, 6,9 mmols) através de 4-clorometil-2-metóxi-piridina de material conhecido (265 mg, 1,4 mmol) analogamente para a preparação do Exemplo A. Óleo incolor. O produto cru é empregado sem purificação.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(cicloexilmetil-etil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e cicloexanometilamina (51 mg, 0,36 mmol) (veja por exemplo *J. Am. Chem. Soc.* 1939, *61*, 91.) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 676; HPLC (Condição-B): t_R = 2,29 minutos.

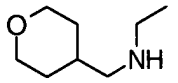
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e hidrocloreto de

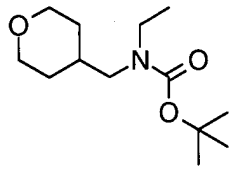
amina de etil-(tetraidro-piran-4-ilmetil) (52 mg, 0,36 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 678; HPLC (Condição-B): t_R = 2,08 minutos.

Hidrocloreto de amina de etil-(tetraidro-piran-4-ilmetil)



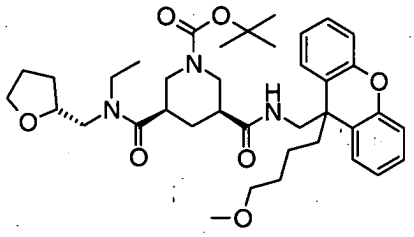
Uma solução de éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico em ácido hidroclórico a 4N em 1,4-dioxano (10 mL) é agitada a temperatura ambiente durante uma hora. O dioxano é removido sob pressão reduzida para produzir o composto título. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 144; HPLC (Condição-B): t_R = 1,41 minutos.

Éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico



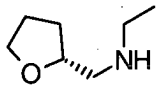
A uma solução de éster de terc-butila de ácido N-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico (175 mg, 0,80 mmol) (veja por exemplo WO2004018433) em THF é adicionado solução de THF a 1,0 M de NHMDS (1,62 ml, 1,62 mmol) a temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação é agitada durante 0,5 hora a temperatura ambiente e em seguida iodeto de etila (623 mg, 4,0 mmol) é adicionado. Após agitação a temperatura ambiente durante a noite, a reação é extinguida com H_2O. A mistura resultante é extraída com AcOEt, lavado com salmoura, seca ($MgSO_4$), e concentrada para produzir éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 244; HPLC (Condição-B): t_R = 2,08 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-{etil-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metil]-carbamoil}-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



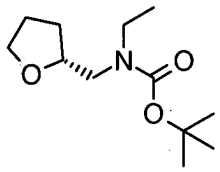
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e hidrocloreto de Etil-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metil]-amina (60 mg, 0,27 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 664; HPLC (Condição-B): t_{Rt} = 2,13 minutos.

Hidrocloreto de etil-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metil]-amina



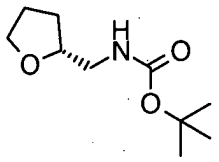
O composto título é sintetizado pela desproteção de éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metil]-carbâmico (455 mg, 0,79 mmol) analogamente para a preparação de hidrocloreto de amina de etil-(tetraidro-piran-4-ilmetil). Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 130; HPLC (Condição-A): t_R = 1,41 minutos.

Éster de terc-butila de ácido etil-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metil]-carbâmico



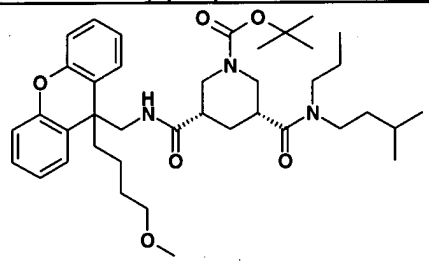
O composto título é sintetizado por alquilação de éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetraidro-furan-2-il) metil]-carbâmico (455 mg, 0,79 mmol) analogamente para a preparação de éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 230; HPLC (Condição-B): t_R = 2,10 minutos.

Éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metil]-carbâmico



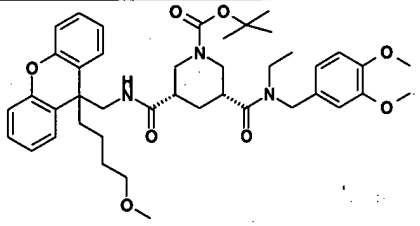
A uma solução de C-[(R)-1-(Tetraidro-furan-2-il)]-metilamina (1,0 g, 9,9 mmols) em diclorometano (20 mL) a 0°C é adicionado amina de trietila (1,58 mL, 11,9 mmols) seguida por uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butila (2,16 g, 9,9 mmols) em diclorometano (5 mL). Após agitação a temperatura ambiente durante uma hora, a reação é extinguida com H_2O. A mistura resultante é lavada com $KHSO_4$ sat. (aq.) (20 mL), salmoura, seca ($MgSO_4$), e concentrada para produzir éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metil]-carbâmico. Óleo incolor; ES-EM: M+H = 202; HPLC (Condição-B): t_R = 1,90 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[(3-metil-butil)-propil-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico



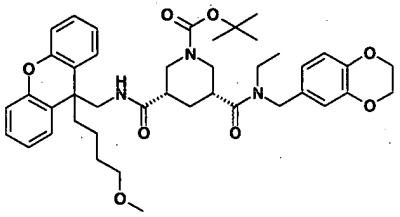
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (121,6 mg, 0,22 mmol) e hidrocloreto de N-propilisoamilamina (0,22 mmol) (J. Am. Chem. *Soc.* 1944, 66, 82) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 663; HPLC (Condição-B): t_R = 2,28 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(3,4-dimetóxi-benzil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



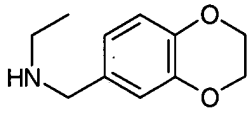
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (176,9 mg, 0,32 mmol) e N-etil-3,4-dimetoxibenzenometanoamina (0,32 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 729; HPLC (Condição-B): t_R = 2,07 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (117,8 mg, 0,21 mmol) e (2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-etil-amina (0,43 mmol) analogamente para a preparação do geral "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 727; HPLC (Condição-B): t_R = 2,11 minutos.

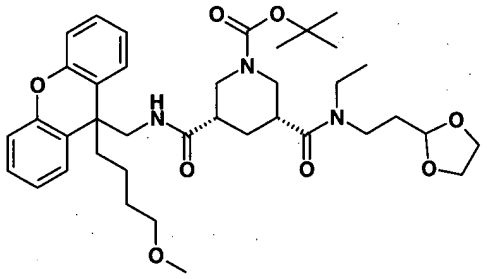
Exemplo B; (2,3-Diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-etil-amina



Uma mistura de 3,4-etilenodioxibenzaldeido (514,7 mg, 3,14 mmols), etilamina a 2M em THF (1,56 mL, 3,14 mmols) em THF (16 mL) é agitada sob N2 a temperatura ambiente durante 5 horas, em seguida $NaBH_4$

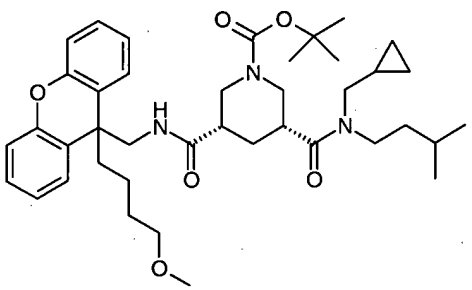
(731 mg, 3,45 mmols) é adicionado a 0°C. Após agitação a temperatura ambiente durante 18 horas a mistura de reação permanece em vácuo, adicionado HCl a 1N a 0°C e extraído com Et_2O. As fases inorgânicas combinadas são adicionadas a NaOH a 1N a 0°C, extraídas com Et_2O e secas (Na_2SO_4). Concentração sob pressão reduzida, adicionado HCl-dioxano a 4N, e a vácuo para produzir o composto titulado como material amorfo branco; ES-EM: M = 193; HPLC (Condição-B): t_R = 1,20 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (175,6 mg, 0,32 mmol) e N-etil-1,3-dioxolano-2-etanamina (0,32 mmol) (veja por exemplo US 1989/0905) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 679; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos.

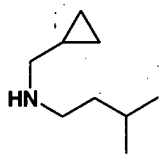
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-

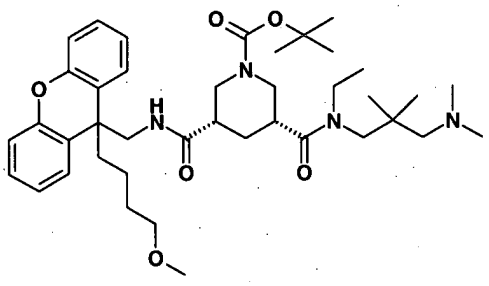
carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (143,7 mg, 0,26 mmol) e ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-amina (46,2 mg, 0,26 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 675; HPLC (Condição-B): t_R = 2,29 minutos.

Ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-amina



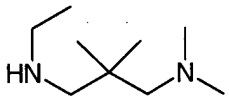
O composto titulado é sintetizado por condensação de isoamilamina (500 mg, 5,74 mmols), ciclopropanocarboxaldeido (428 µL, 5,74 mmols) analogamente para a preparação do Exemplo B. Material amorfo branco; ES-EM: M = 679; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (126,3 mg, 0,23 mmol) e N'-etil-2,2,N,N-tetrametil-propano-1,3-diamina (44,5 mg, 0,23 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 692; HPLC (Condição-B): t_R = 1,83 minutos.

N'-Etil-2,2,N,N-tetrametil-propano-1,3-diamina



O composto titulado é sintetizado por condensação de N,N,2,2-

tetrametil-1,3-propano-diamina (500 mg, 3,84 mmols), acetoaldeido (215 µL, 3,84 mmols) analogamente para a preparação do Exemplo B. Material amorfo branco; ES-EM: M = 679; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos

Exemplos 97 a 127

O Exemplo seguinte listado na Tabela 3 é sintetizado por desproteção de grupo Boc, analogamente ao Exemplo 8, tal como aqui a seguir ou aqui anteriormente descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

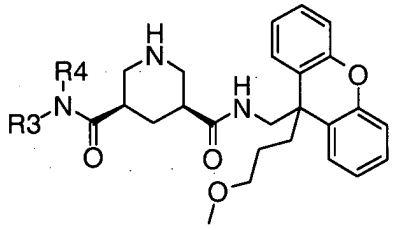
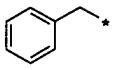
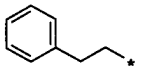
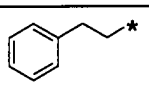
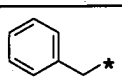
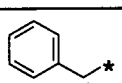
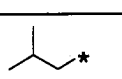
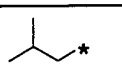
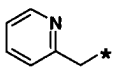
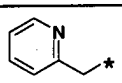
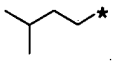
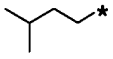
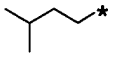
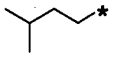
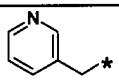
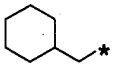
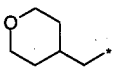
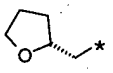
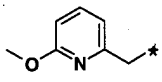
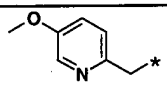
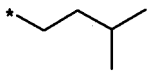
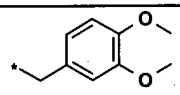
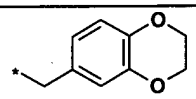
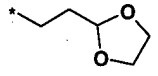
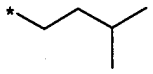
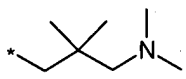
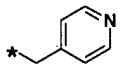
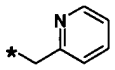
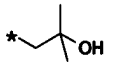
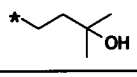
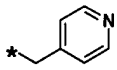
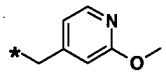


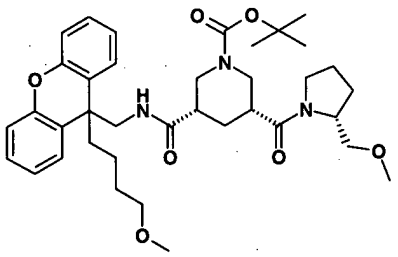
Tabela 3

Nº	R4	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+H)
97	- H		2,97 (A)	542
98	- H		3,02 (A)	556
99	- Me		3,07 (A)	570
100	- Me		3,02 (A)	556
101	- Et		3,13 (A)	570
102	- Me		2,92 (A)	522
103	- Et		3,02 (A)	536
104	- Me		2,30 (A)	557
105	- Et		2,37 (A)	571

Nº	R4	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+H)
106	- Me		3,07 (A)	536
107	- Et		3,20 (A)	550
108	- *i*pr		3,37 (A)	564
109	- *c*Pr		3,30 (A)	562
110	- Me		2,27 (A)	557
111	- Et		1,84 (B)	576
112	- Et		1,77 (B)	578
113	- Et		1,79 (B)	564
114	- Et		3,00 (A)	601
115	- Et		2,52 (A)	601
116	- nPr		1,84 (B)	563 (M+)
117	- Et		1,68 (B)	629 (M+)
118	- Et		1,73 (B)	627 (M+)
119	- Et		1,61 (B)	579 (M+)
120			1,86 (B)	575 (M+)
121	- Et		1,48 (B)	592 (M+)
122	- Me		2,27 (A)	557

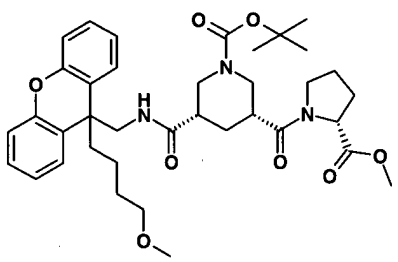
Nº	R4	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+H)
123	- cPr		2,34 (A)	583
124	- Et		2,68 (A)	552
125	- Et		2,72 (A)	566
126	- *c*Pr		2,34 (A)	583
127	- *c*Pr		2,75 (A)	613

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carbonil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (102,3 mg, 0,19 mmol) e (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (22,9 µL, 0,19 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 649; HPLC (Condição-B): t_R = 2,03 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-((R)-2-metoxicarbonil-pirrolidina-1-carbonil)-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de

1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (102,3 mg, 0,19 mmol) e H-D-PRO-OME HCL (30,7 mg, 0,19 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 663; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos.

Exemplos 128 a 131

O Exemplo seguinte listado na Tabela 4 é sintetizado por desproteção do grupo Boc, analogamente ao Exemplo 8, tal como aqui a seguir ou aqui anteriormente descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

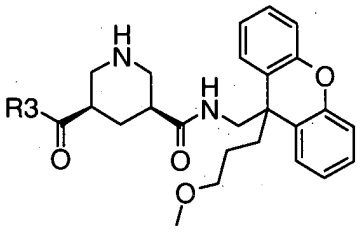
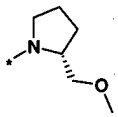
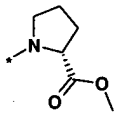
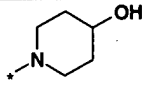
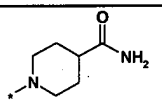
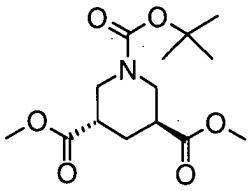


Tabela 4

Nº	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+)
128		1,75 (B)	549
129		1,76 (B)	563
130		2,38 (A)	536 (M+H)
131		2,32 (A)	563 (M+H)

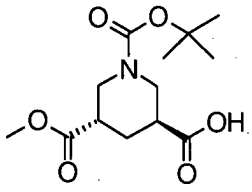
Preparação de trans-amida

Éster de 3,5-dimetila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico



A uma solução da mistura de éster de dimetila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico e éster de dimetila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico (4,97 g, 25 mmols; de Esquema 7-c) em CH_2Cl_2 (70 mL) sob N_2, amina de trietila (5,2 mL, 37,5 mmols), Boc_2O (5,7 g, 26,1 mmols) e DMAP (116,6 mg, 0,95 mmol) são adicionados a 0°C. A solução resultante é agitada durante a noite a temperatura ambiente. E em seguida, NH_4Cl aq. sat. é adicionado. A mistura de reação é extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida à cromatografia em sílica para produzir o composto titulado (2,16 g, 7,1 mmol) como material de xarope branco. ES-EM: M+H-tBu =246; HPLC (Condição-A): t_R =3,17 minutos para isômero de trans, 3,30 minutos para isômero de cis. (Ref. *Tetrahedron: Asymetry 2003,* 14, 1541-1545).

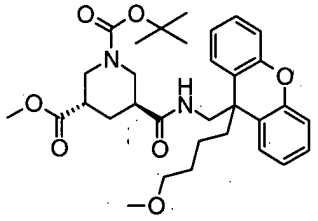
éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico



A uma solução de éster de 3,5-dimetila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (702,3 mg, 2,33 mmols) em MeOH (4,8 mL) -H_2O (1,2 mL) sob N_2, $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (367 mg, 1,16 mmol) é adicionado a temperatura ambiente. Depois de agitar nesta temperatura durante 50 minutos, H_2O e $KHSO_4$ aq. sat. é adicionado. A mistura de reação é extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida a cromatografia em sílica para produzir o composto titulado (411,5 mg, 1,43 mmol) em 61% como material de xarope

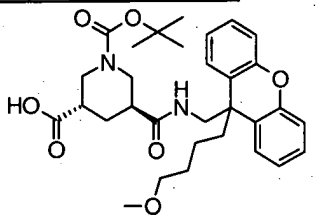
branco. ES-EM: M+H-tBu = 232; HPLC (Condição-A): t_R = 2,50 minutos para isômero de trans. (Ref. *Aust. J. Chem.* 1986, *39,* 2061.)

Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



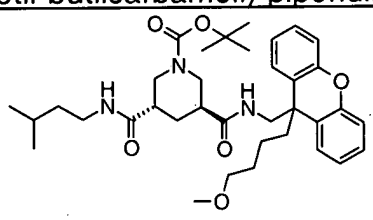
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (411,5 mg, 1,43 mmol) e C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (425 mg, 1,43 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 6". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 567; HPLC (Condição-A): t_R =4,05 minutos.

Éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



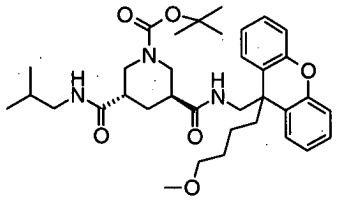
O composto titulado é sintetizado através de hidrólise de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (589,7 mg, 1,04 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento Geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 553; HPLC (Condição-A): t_R = 3,60 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3-metil-butilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico



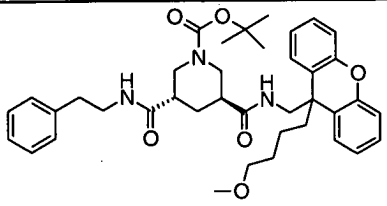
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (152,8 mg, 0,28 mmol) e 3-metil-butilamina (32 µL, 0,28 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 622; HPLC (Condição-A): t_R =4,39 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-isobutilcarbamoil-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



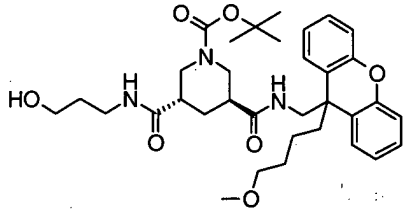
O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (107,1 mg, 0,19 mmol) e isobutilamina (24,7 µL, 0,25 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 608; HPLC (Condição-A): t_R = 4,17 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (166,9 mg, 0,30 mmol) e Fenetilamina (44,6 µL, 0,36 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-A): t_R =4,32 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-(3-hidróxi-propilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto titulado é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (109,3 mg, 0,20 mmol) e 3-amino-propan-1-ol (15,1 µL, 0,20 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-A): t_R = 3,37 minutos.

Exemplos 132 a 135

O Exemplo seguinte listado na Tabela 5 é sintetizado por desproteção de grupo Boc, analogamente ao Exemplo 8, tal como aqui a seguir ou aqui anteriormente descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

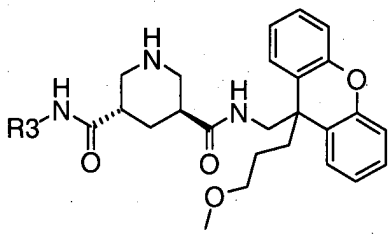
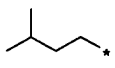
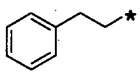
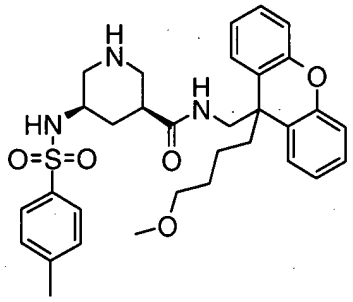


Tabela 5

Nº	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+H)
132		30,9 (A)	522
133		2,92 (A)	508
134		3,07 (A)	556
135		2,43 (A)	510

Exemplo 136: [9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico

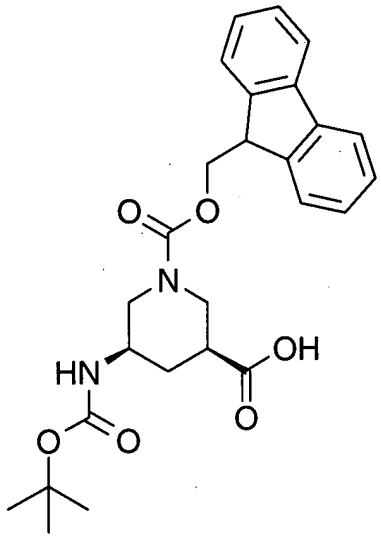


(Nota que aqui a fórmula imediatamente acima representa o enantiômero puro, não somente um do dois possíveis enantiômeros como nos outros exemplos acima se não mencionado de outra forma).

O composto título enantiomericamente puro é preparado tal como descrito sob "Procedimento geral, Esquema 2" empregando-se éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico enantiopuro, C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cloreto de 4-toluenossulfonila. EM: $[M+H]^+$ 587; TLC, Rf CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) = 0,57.

O material de partida é preparado como segue:

A) Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico



O dois enatiômeros de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico racêmico

são separados por HPLC preparativa quiral (HPLC, Chiralcel OJ, 10 um, n-hexano/etanol 4:1 + 0,1% de TFA) e produziram o composto título ((3S,5R)-enantiômero) como um pó branco: t_R (HPLC, Chiralcel OJ, 10 um, 250 - 4,6 mm, (Nr 1064), n-hexano/etanol 4:1 + 0,1% de TFA, fluxo de 1 ml/min) 8,67 minuto (pico 1); EM: $[M+H]^+$ 465,3. O outro éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3R,5S)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico de enatiômero é também isolado como um pó branco t_R (HPLC, Chiralcel OJ, 10 um, 250 - 4,6 mm, (Nr 1064), n-hexano/etanol 4:1 + 0,1% de TFA, fluxo de 1 ml/minuto) 19,8 minutos (pico 2); EM: $[M+H]^+$ 465,3.

Exemplo 137: Cápsulas Macias

5000 cápsulas de gelatina macias, cada um compreendendo como ingrediente ativo 0,05 g de qualquer um dos compostos de fórmula I mencionados em qualquer um dos Exemplos precedentes, são preparadas como seguem:

1. Composição

Ingrediente ativo	250 g
Lauroglicol	2 litros

Processo de preparação: O ingrediente ativo pulverizado é suspenso em Lauroglykol® (laurato de propileno glicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, França) e moído em um pulverizador por umidade para produzir um tamanho de partícula de cerca de 1 a 3 µm. Porções de 0,419 g da mistura são em seguida introduzidas em cápsulas de gelatina macias empregando-se uma máquina de enchimento de cápsula.

Exemplo 138: Comprimidos compreendendo compostos da fórmula I

Comprimidos, compreendendo, como ingrediente ativo, 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula I em qualquer um dos Exemplos precedentes são preparados com a seguinte composição, seguindo procedimentos padrões:

1. Composição

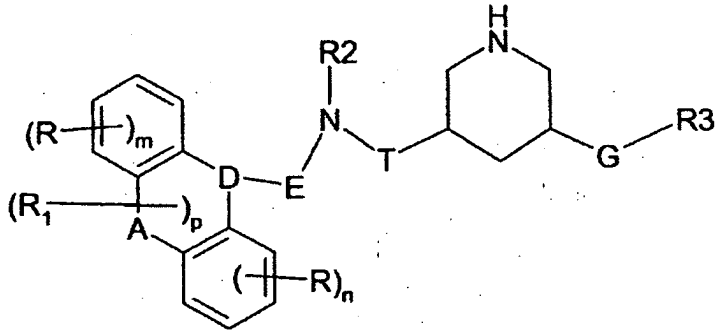
Ingrediente ativo	100 mg
lactose cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
estearato de magnésio	5 mg
- - - - - - - - - - - - - - - -	
	447 mg

Fabrição: O ingrediente ativo é misturado com os materiais portadores e prensados por meio de uma máquina de tabletagem (Korsch EKO, diâmetro de impressão 10 mm).

Avicel® é celulose microcristalina (FMC, Filadélfia, E.U.A.). PVPPXL é polivinilpolipirrolidona, reticulada (BASF, Alemanha). Aerosil® é dióxido de silício (Degussa, Alemanha).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I,



(I)

em que

cada R_1, independentemente dos outros, (presente se p > 0) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo;

C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil-

ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, alquila não substituída ou substituída, alquenila não substituída ou substituída, alquinila não substituída ou substituída, arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída, ou acila;

R3 é hidrogênio, alquila não substituída ou substituída, arila substituída ou não substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída, aril-alquila não substituída ou substituída, heterociclil-alquila não substituída ou substituída, cicloalquil-alquila não substituída ou substituída, ou, se G é óxi, tio ou imino não substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

R é (se mais de um R estiver presente, independentemente um do outro) selecionado de C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, amino, N-mono- ou N,N-di-

(C_1-C_7-alquil, alcanoil, benzoil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, carbóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonila, fenoxicarbonila, fenil-C_1-C_7-alquil-oxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, sulfamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-sulfamoíla, nitro e ciano; onde, se p for zero, pelo menos um R pode ao invés alternativamente ser uma porção selecionada daquelas mencionadas para R_1 tal como definido acima;

A é NH, CH_2, $S(O)_{0-2}$, O, CH=CH, CH_2CH_2, CH_2O, $CH_2S(O)_{0-2}$, CH_2NH, C(=O)NH ou SO_2NH, onde em cada caso H é não substituído ou um ou dois podem ser substituídos por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1 ou 2;

D é N, CH, CH=C, CH_2CH, CHO, $CHS(O)_{0-2}$, CH_2N, NHCH, C(=O)N ou SO_2N onde em cada caso um H se presente é não substituído ou um pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é um óxi, tio ou (NR4) imino, C(=O)NH ou C(=O)NR4 não substituídos ou substituídos, em que R4 é um substituinte de imino;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0 (zero) a 4; n é 0 (zero) a 4; e p é 0 (zero) ou 1;

ou um sal deste.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, onde as expressões gerais fornecidas na reivindicação 1 têm os seguintes significados:

halo ou halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo, mais preferivelmente flúor, cloro ou bromo;

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos

outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo, especialmente selecionada de C_1-C_7-alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; é de preferência C_1-C_7-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-) mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

alquila não substituída ou substituída é C_1-C_{20}-alquila, mais preferivelmente C_1-C_7-alquila que é de cadeia linear ou ramificada uma ou, se desejado e possível, mais vezes, e é não substituída ou substituída por uma ou mais,

por exemplo até três porções independentemente selecionadas de arila não substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente fenila ou naftila cada uma das quais é não substituída ou substituída tal como descrito abaixo para arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente pirrolila, furanila, tienila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-(C_1-C_7-alquil)-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, tiomorfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetraidrofuran-onila, tetraidro-piranila, indolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila e benzo[1,2,5]oxadiazolila cada uma das quais é não substituída ou substituída tal como descrito abaixo para heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila, cada uma das quais é não substituída ou substituída tal como descrito abaixo para cicloalquila não substituída ou substituída, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, C_1-C_7-alquiltio, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, C_1-C_7-alcanoiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, C_1-C_7-alcanoilamino, benzoil- ou naftoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, C_1-C_7-alquil-carbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil-, naftil- e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquenileno ou -alquinileno, C_1-C_7-alquilenodióxi, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais,

especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

alquenila não substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações duplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquenila que é não substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não substituída ou substituída, onde vinila ou alila são preferidas;

alquinila não substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações triplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquinila que é não substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não substituída ou substituída, onde prop-2-inila é preferida;

arila não substituída ou substituída é uma porção de arila mono- ou policíclica, especialmente monocíclica, bicíclica ou tricíclica com 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenila, naftila, indenila, fluorenila, acenaftilenila, fenilenila ou fenantrila, e é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções, de preferência independentemente selecionadas do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(K)_p$-(C_1-C_7-alquileno)-$(L)_q$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, p e q, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre K e L, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NM-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NM-CO-; -CO-NM-; -NM-SO_2-, -SO_2-NM; -NM-CO-NM-, -NM-CO-O-, -O-CO-NM-, -NM-SO_2-NM- em que M é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo; especialmente selecionado de C_1-C_7-alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; por exemplo C_1-C_7-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-

alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-) mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

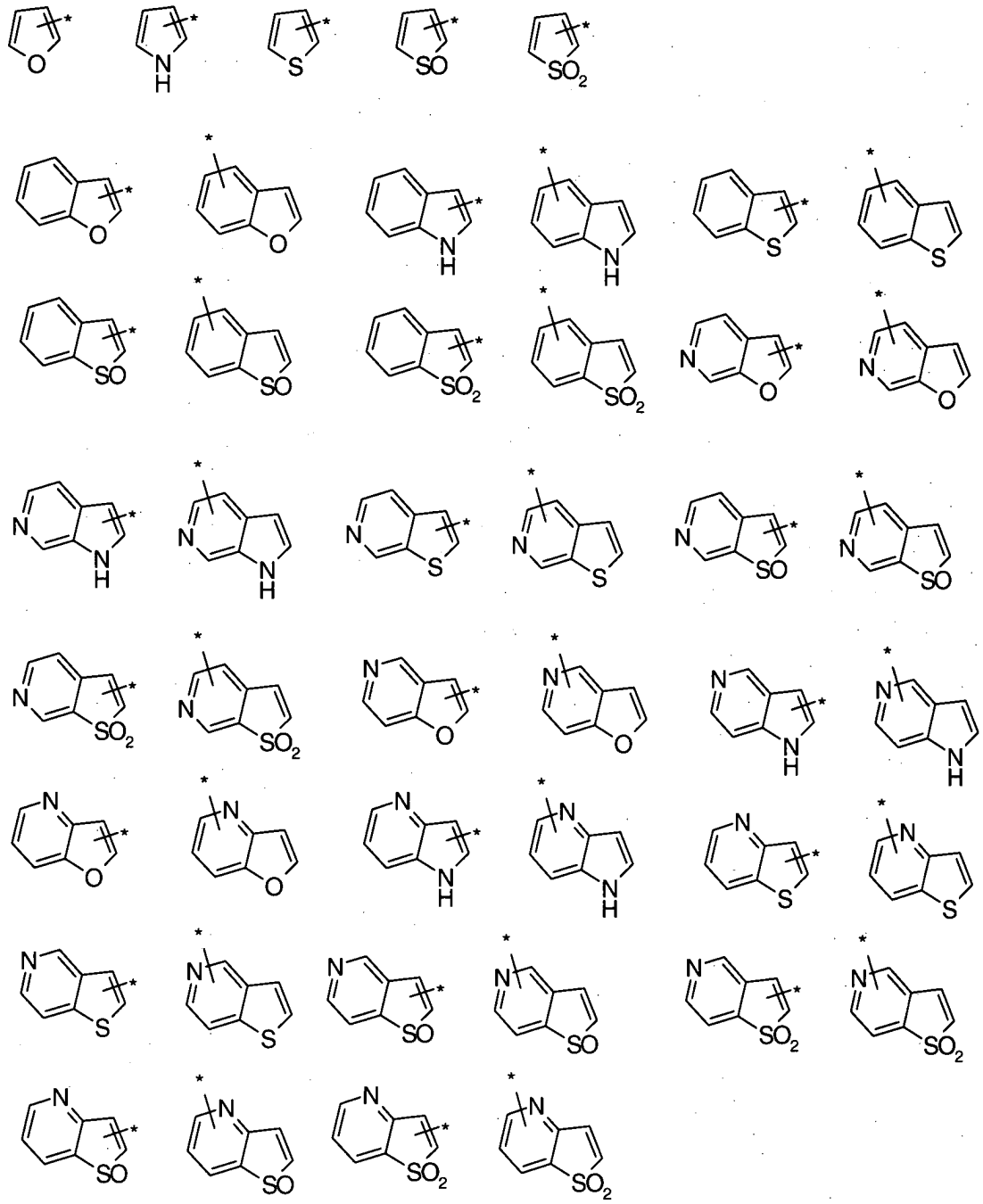
de C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, especialmente como definida abaixo para heterociclila, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-C_1-C_7-alquil-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetraidrofuran-onila, tetraidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila,

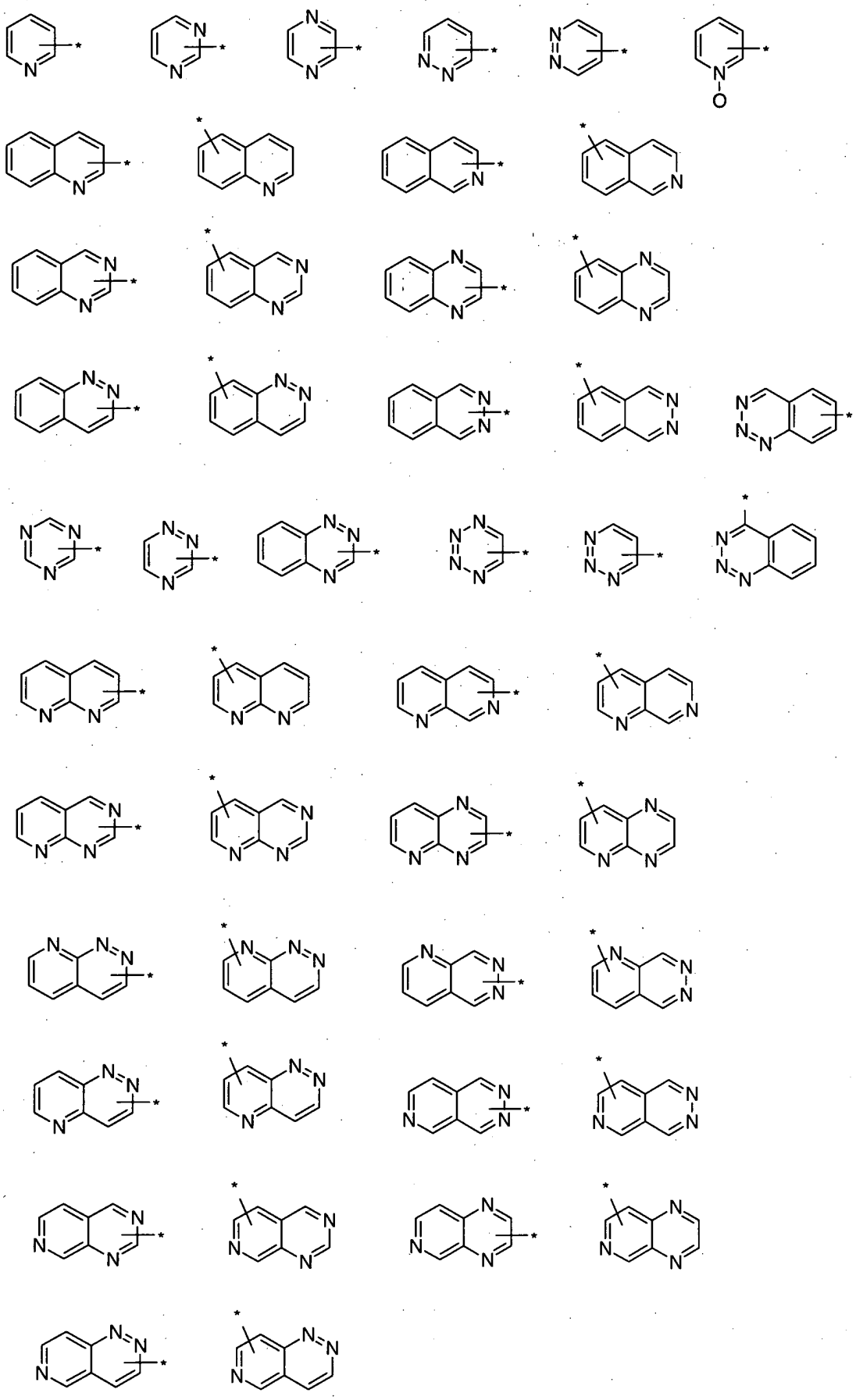
benzo[1,2,5]oxadiazolila ou 2H,3H-1,4-benzodioxinila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi em que heterociclila é como definida abaixo, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, tetraidrofuran-onila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onil- ou benzo[1,2,5]oxadiazolila; tal como benzila ou naftilmetila, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, fenilóxi- ou naftilóxi-C_1-C_7-alquila, fenil-C_1-C_7-alcóxi- ou naftil-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquileno que é não substituído ou substituído por até quatro substituintes de C_1-C_7-alquila e

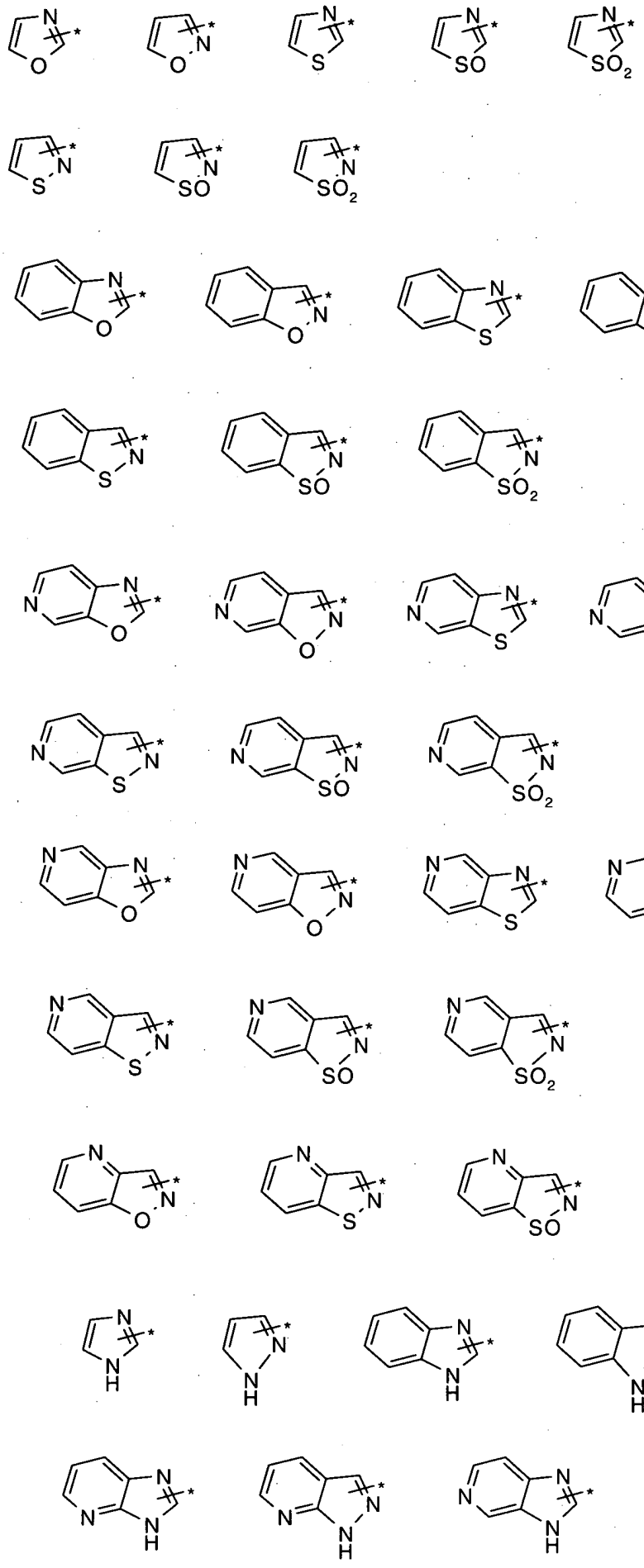
ligado a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, C_2-C_7-alquenileno ou -alquinileno que são ligados a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila; onde arila é especialmente fenila ou naftila, cada uma das quais é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carboxil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, morfolino-C_1-C_7-alcóxi, piridil-C_1-C_7-alcóxi, amino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla, N-(C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, pirazolila, pirazolil-C_1-C_7-alcóxi, 4-C_1-C_7-alquilpiperidin-1-ila, nitro e ciano;

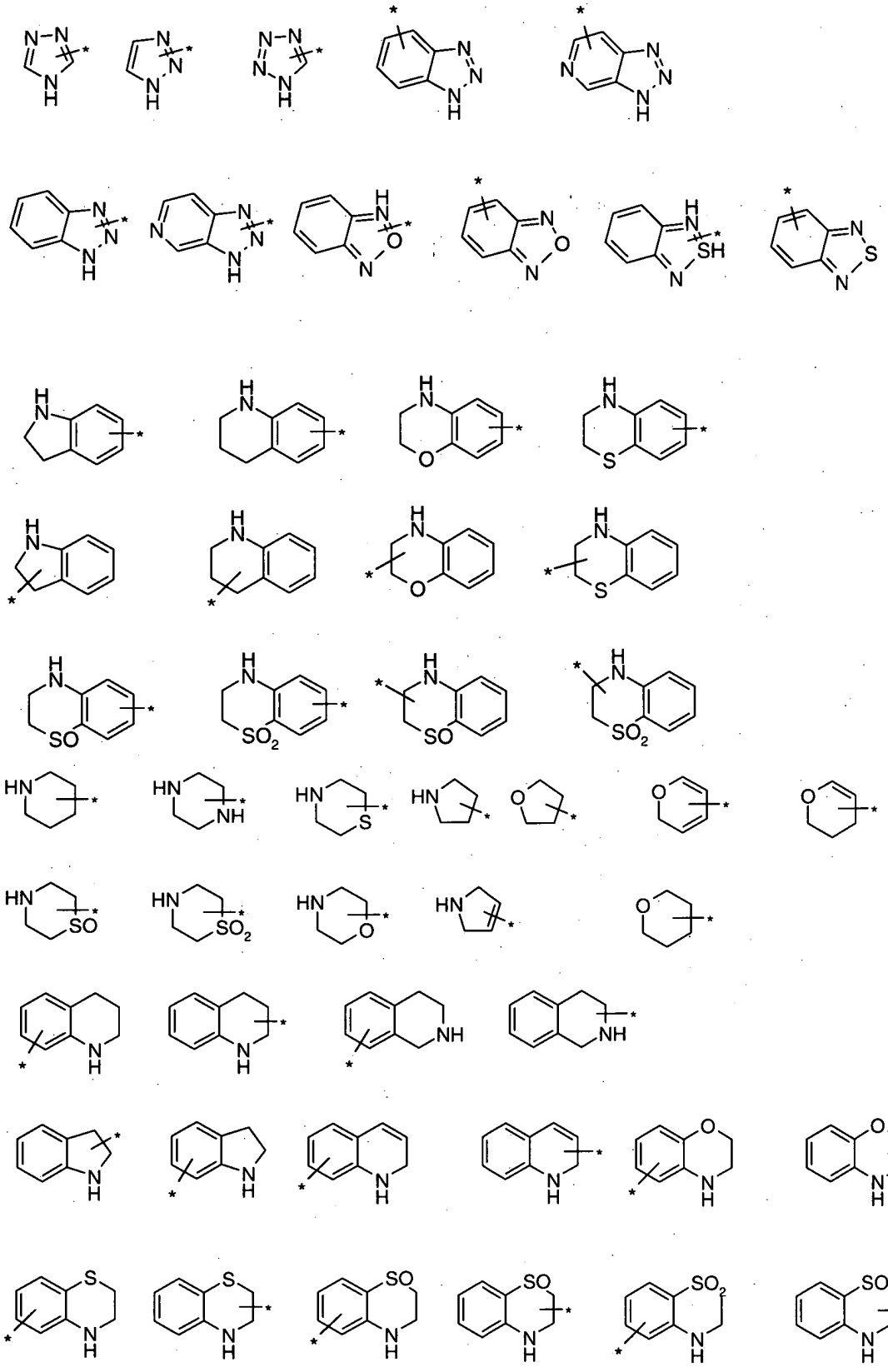
heterociclila não substituída ou substituída é de preferência um sistema de anel mono- ou policíclico, de preferência um mono- ou bi- ou tricíclico, não saturado, parcialmente saturado ou saturado de preferência com 3 a 22 (mais preferivelmente 3 a 14) átomos de anel e com um ou mais, de preferência um a quatro, heteroátomos independentemente selecionados de

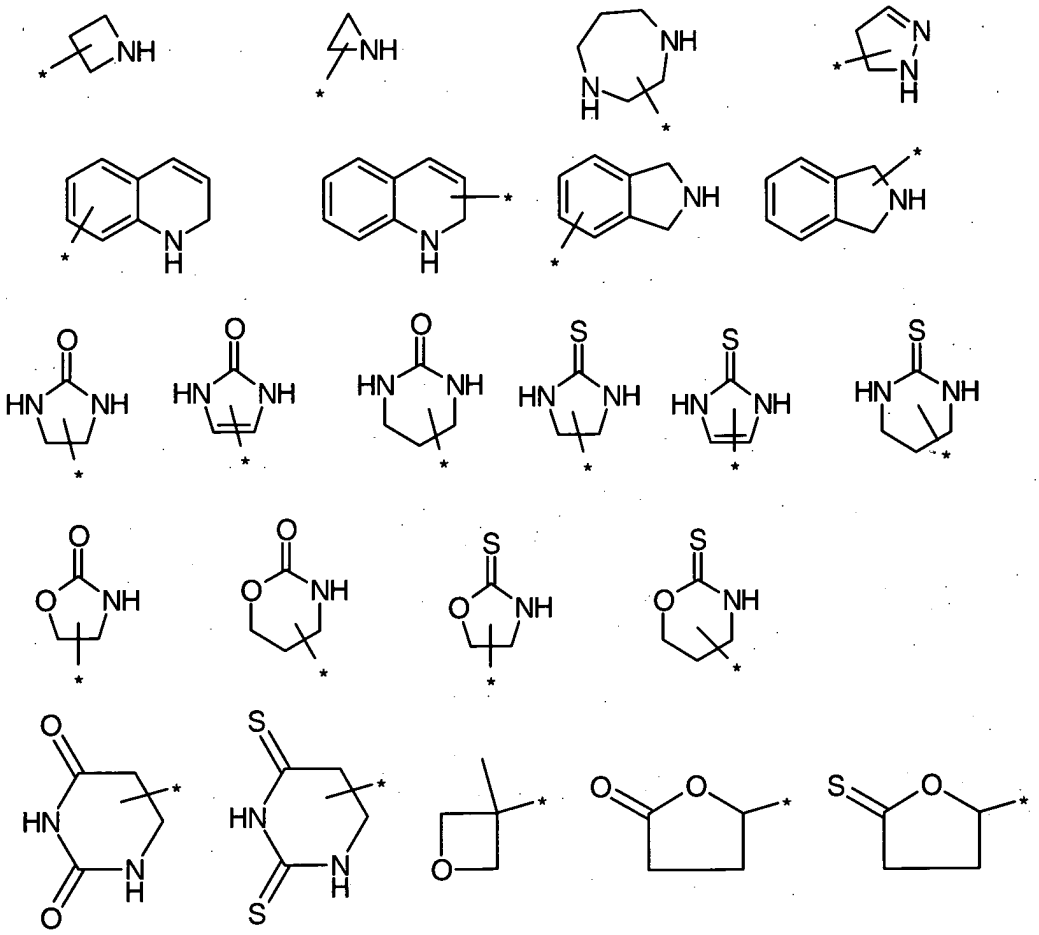
nitrogênio, oxigênio e súlfur, e é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes de preferência independentemente selecionados dos substituintes mencionados acima para arila e de oxo; onde de preferência, heterociclila que é não substituída ou substituída como há pouco mencionado é selecionada das seguintes porções em que o asterisco indica a extremidade da ligação ligando-se ao resto da molécula de fórmula I:

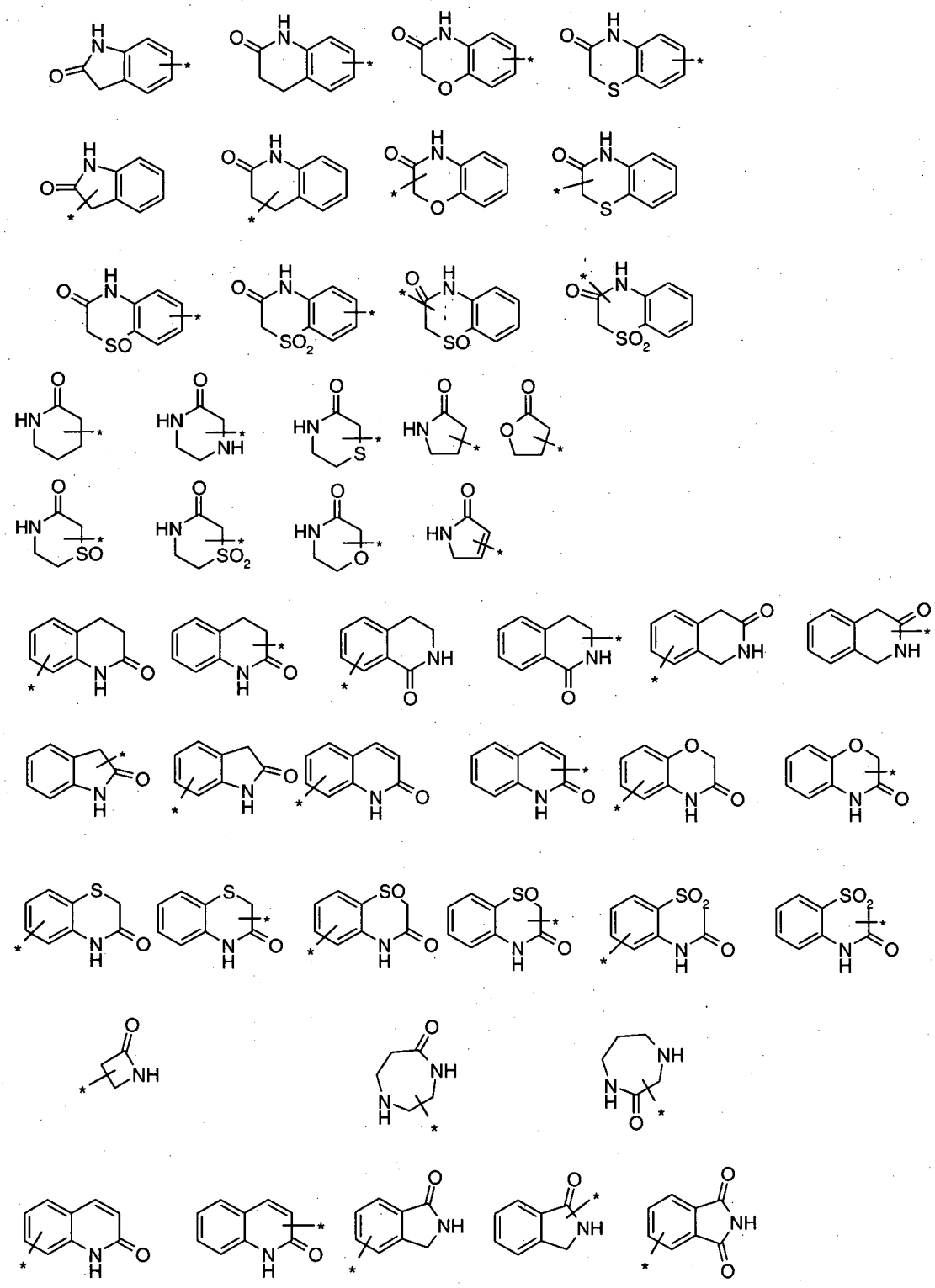


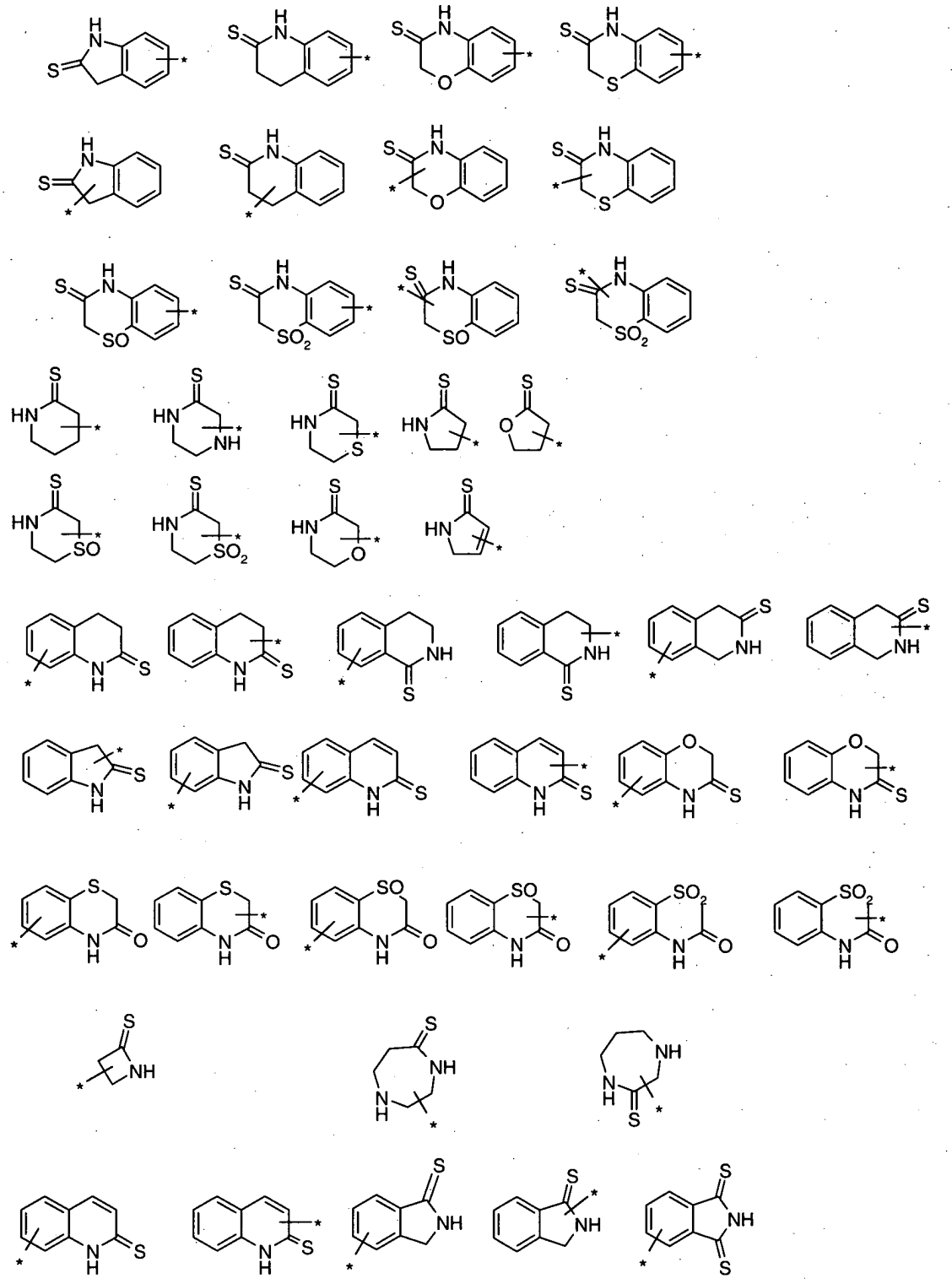







NH
NH
NH
N
N
H
N
N
H
NH
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
O
O
NH
O
O
NH
S
O
NH
S
O
NH
O
HN
N
H
O
S
HN
N
H
S
O
O
O
O
S
O





onde a ligação pode ser por meio de um carbono ou em cada caso onde um NH está presente a ligação com o asterisco que conecta a respectiva porção de heterociclila ao resto da molécula o H pode ser substituído com a referida ligação e/ou o H pode ser substituído por um substituinte, de preferência tal como definido acima; especialmente preferido como heterociclila é pirrolila,

furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, 1,3-oxazolila, oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetraidrofuran-onila (= oxo-tetraidrofuranila), tetraidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila, benzo[1,2,5]oxadiazolila, tiofenila, piridila, indolila, 1H-indazolila, quinolila, isoquinolila ou 1-benzotiofenila; cada um dos quais é não substituído ou substituído por um ou mais, por exemplo até três, substituintes como mencionado acima para arila substituída, de preferência independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alquilcarbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla. No caso de heterociclos incluindo um membro de anel de NH, os substituintes, até onde ligados por meio de um átomo de carbono ou oxigênio, podem de preferência ser ligados ao nitrogênio em vez do H;

cicloalquila não substituída ou substituída é C_3-C_{10}-cicloalquila mono- ou policíclica, mais preferivelmente monocíclica, que pode incluir uma ou mais ligações duplas e/ou triplas, e é não substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo um a três substituintes de preferência independentemente selecionados daqueles mencionados acima como substituintes para arila; onde ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila é especialmente preferido;

acila é aril-carbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, heterociclilcarbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, cicloalquilcarbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, formila ou alquilcarbonila ou -sulfonila não substituída ou substituída, ou

(especialmente se G é óxi ou de preferência se é NR4, especialmente imino (NH)) no caso de acila R3 alquiloxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, aril-oxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, heterocicliloxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, cicloalquiloxicarbonila ou -oxisulfonila não substituída ou substituída, carbamoíla (menos preferido), N-mono- ou N,N-di-(arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída ou alquila não substituída ou substituída)-aminocarbonila, sulfamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída ou alquila não substituída ou substituída)-amino-sulfonila; com a condição de que em casos de porções ligadas a -oxicarbonila G seja NR4, de preferência NH; em que arila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, cicloalquila não substituída ou substituída e alquila não substituída ou substituída são tais como descritas acima; acila preferida é C_1-C_7-alcanoíla, benzoíla ou naftoíla não substituída ou mono-, di- ou tri-(halo)-substituída, pirrolidinilcarbonila não substituída ou substituída por fenila, especialmente fenil-pirrolidinocarbonila, C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila (não substituída, substituída por halo ou C_1-C_7-alquila), C_1-C_7-alcoxicarbonila ou fenil-C_1-C_7-alquiloxicarbonila;

alquileno é especialmente C_1-C_7-alquileno e pode ser ramificado ou linear; preferido é metileno (CH_2), etileno (CH_2CH_2), trimetileno ($CH_2CH_2CH_2$) ou propileno (CH_3-$CHCH_2$);

em aril-alquila não substituída ou substituída, heterociclil-alquila não substituída ou substituída ou cicloalquil-alquila não substituída ou substituída, a parte de alquila é de preferência C_1-C_7-alquila, por exemplo em aril-C_1-C_7-alquila, heterociclil-C_1-C_7-alquila ou cicloalquil-C_1-C_7-alquila; e

em imino NR4 substituído, um substituinte de imino R4 é de preferência selecionado de acila, especialmente C_1-C_7-alcanoíla, fenilcarbonila, C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila em que fenila é não substituída ou substituída por um a 3 grupos C_1-C_7-alquila, e de uma ou duas porções selecionadas de

alquila, alquenila, alquinila, arila, heterociclila e cicloalquila cada uma das quais é não substituída ou substituída e é de preferência como descrito acima para as correspondentes porções não substituídas ou substituídas; onde C_1-C_7-alcanoilimino, mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, naftil-C_1-C_7-alquil ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbonilimino, ou especialmente mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-imino ou mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, fenil-C_1-C_7-alquil, naftil-C_1-C_7-alquil, C_1-C_7-alcóxi-naftil-C_1-C_7-alquil ou C_1-C_7-alcóxi-fenil-C_1-C_7-alquil)-imino são preferidos.

3. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 em que

R_1 se presente é de preferência um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila;

ou é C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-

C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila em que fenila é não substituída ou substituída por halo;

R3 é arila não substituída ou substituída, especialmente fenila, C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila não substituída ou substituída, alquila, especialmente C_1-C_7-alquila, ou, se G é NH, é arilsulfonila não substituída ou substituída, especialmente (C_1-C_7-alquil)-, halo- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila, ou alcoxicarbonila, especialmente C_1-C_7-alquiloxicarbonila;

R é C_1-C_4-alquila, halo-C_1-C_4-alquila, hidróxi, C_1-C_4-alcóxi, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil e/ou alcanoil)-amino, carbamoíla, sulfamoíla, ciano ou especialmente halo; ou, se p é zero, um R se presente pode ao invés ser R_1 tal como definido acima;

R é ou mais preferivelmente halo; ou se p é zero, pelo menos um R, de preferência não mais de um R, pode ser R_1 tal como definido acima;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2, onde em cada caso um H é não substituído ou um H pode ser substituído por uma porção Rx selecionada de C_1-C_4-alquila,

hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi, halo, C_1-C_4-alcóxi, halo-C_1-C_4-alquila, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino, C_1-C_4-alcoxicarbonila, C_3-C_7-cicloalquila ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

4. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que

R_1 se presente (presente se p = 1) é C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila; onde se presente R_1 é de preferência ligado como mostrado na fórmula I* acima;

R2 é hidrogênio ou C_1-C_7-alquila;

R3 é C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila, especialmente cicloexilmetila, C_1-C_7-alquila, especialmente metila, ou, se G for NH, é (C_1-C_7-alquil)-, halo- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila ou C_1-C_7-alcoxicarbonila;

R é halo, especialmente cloro;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5. Composto da fórmula I de acordo com qualquer das reivindicações precedentes em que

cada R_1, independentemente dos outros, (presente se p > 0) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -CO-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída tal como definida abaixo; ou

fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila;

R2 é hidrogênio ou alquila não substituída ou substituída;

R3 é alquila não substituída ou substituída, heterociclila não substituída ou substituída, aril-alquila não substituída ou substituída, heterociclil-alquila não substituída ou substituída, alquila de cicloalquila não substituída ou substituída ou, se G é imino não substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

A é CH_2, O, CH=CH, ou CH_2CH_2 onde em cada caso H é não substituído ou um ou dois podem ser substituídos por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

D é N, CH, ou NHCH onde em cada caso um H se presente é não substituído ou um pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é C_1-C_7-alquileno não substituído ou substituído por-(halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é óxi, (NR4) imino não substituído ou substituído, C(=O)NH ou C(=O)NR4, em que R4 é um substituinte de imino;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0; n é 0; e p é 0 (zero) ou 1;

ou um sal deste.

6. Composto da fórmula I de acordo com qualquer das reivindicações precedentes em que R3 é um dos seguintes:

um grupo acila como apresentado abaixo nas modalidades (a) a (g):

(a) sulfonila de arila não substituída ou substituída;

(b) sulfonila de heterociclila não substituída ou substituída;

(c) sulfonila de alquila não substituída ou substituída;

(d) sulfonila de cicloalquila não substituída ou substituída;

(e) carbonila de alquila não substituída ou substituída;

(f) alquiloxicarbonila não substituída ou substituída;

(g) heterocicliloxicarbonila não substituída ou substituída;

alquila não substituída ou substituída, alquila de cicloalquila não substituída ou substituída, alquila de arila não substituída ou substituída, alquila de heterociclila não substituída ou substituída, ou heterociclila não substituída ou substituída.

7. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, selecionado do grupo de compostos com os nomes seguintes:

(9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

(9-metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

[9-(3-metóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(3-cloro-benzenesulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

éster de terc-butila de ácido {(3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico;

éster de terc-butila de ácido {(3R*,5S*)-5-[(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico;

(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido piperidin-3-carboxílico;

[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido piperidin-3-carboxílico;

(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil-amina;

(10-metil-5H-dibenzo[a,d]cicloepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

[2-(3-cloro-10,11-diidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

(10,11-diidro-5H-dibenzo[a,d]cicloepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

[3-(10,11-diidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-2-hidróxi-propil]-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

(6,11-diidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetil)-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-metilamida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico;

5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-cicloexilmetil-amida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico;

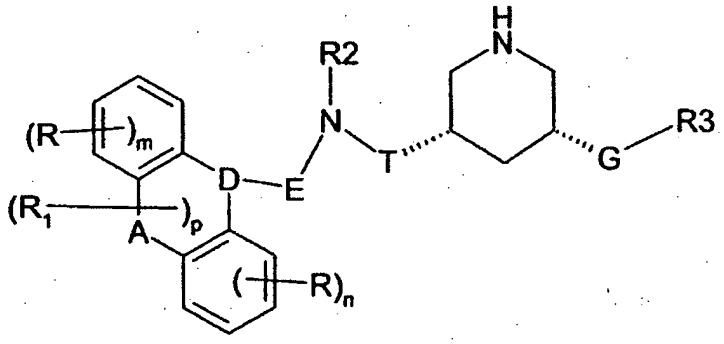
5-metilamida de 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida} de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico;

5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida} de 3-cicloexilmetil-amida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico; e

[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

8. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 com a configuração seguinte



(IA)

em que R_1, R2, R3, R, A, D, E, T, G, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I no qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou como dedutível dos nomes dos compostos da fórmula I mencionados na reivindicação 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

9. Composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, para emprego no diagnóstico ou tratamento terapêutico de um animal de sangue quente.

10. Composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, para emprego de acordo com a reivindicação 9 no tratamento de uma doença que depende da atividade de renina.

11. Emprego de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, para a produção de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina.

12. Emprego de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina.

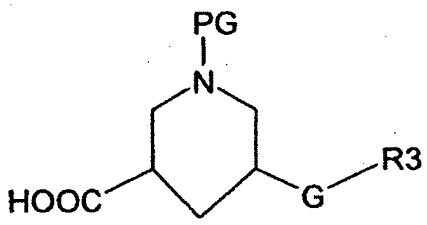
13. Formulação farmacêutica, compreendendo um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 9 e pelo menos um material portador farmaceuticamente aceitável.

14. Método de tratamento de uma doença que depende da atividade de renina, compreendendo administrar a um animal de sangue

quente, especialmente um ser humano, com necessidade de tal tratamento uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

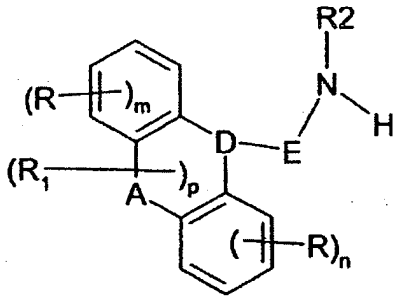
15. Processo para a produção de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, compreendendo,

(A) reação de um ácido carbônico da fórmula II,



(II)

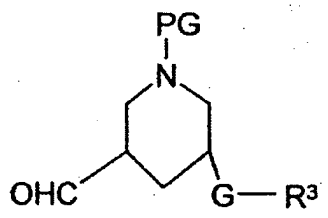
ou um derivado reativo deste, em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção com uma amina da fórmula III,



(III)

em que R_1, R2, R, A, D, E, n, m e p são tais como definidos para um composto da fórmula I; ou

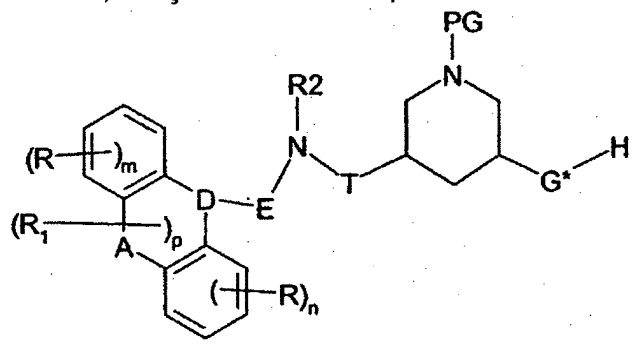
(B) para a síntese de um composto da fórmula I em que T é metileno e R_1, R2, R3, R, A, D, E, G, m, n e p têm os significados dados acima ou abaixo para um composto da fórmula I, reação de um aldeído da fórmula IV,



(IV)

em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com um composto de amino da fórmula III tal como definido acima sob condições para aminação redutiva; ou

(C) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é imino, oxo ou tio, reação de um composto da fórmula V,



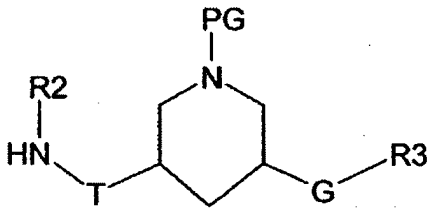
(V)

em que R_1, R2, R, A, D, E, T, n, m e p são tais como definidos para um composto da fórmula I, G* é imino, óxi ou tio e PG é um grupo de proteção, com um composto da fórmula VI,

R3-LG (VI)

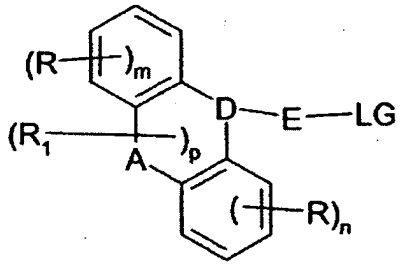
em que R3 é tal como definido para um composto da fórmula I e LG é um grupo de partida, ou

(D) reação de um composto da fórmula VII,



(VII)

em que R2, R3, G e T são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, com um composto da fórmula VIII,

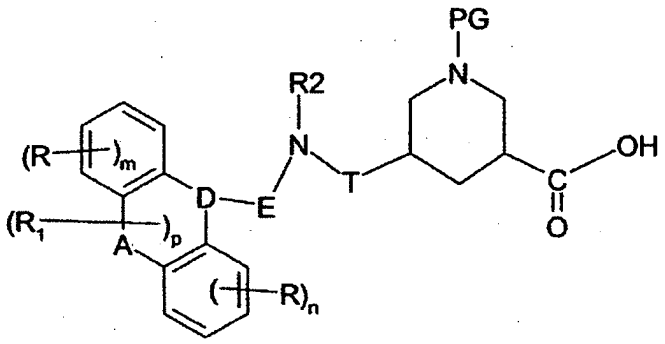


(VIII)

em que R_1, R, A, D, E, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I e LG é um grupo de partida;

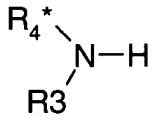
ou

(E) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é C(=O)NR4 ou C(=O)NH e T é carbóxi, reação de um composto da fórmula IX,



(IX)

em que R_1, R2, R, A, D, E, T, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I, com uma amina da fórmula X,



em que R_4^* é hidrogênio ou R4 tal como definido para um composto da fórmula I e R3 é tal como definido para um composto da fórmula I;

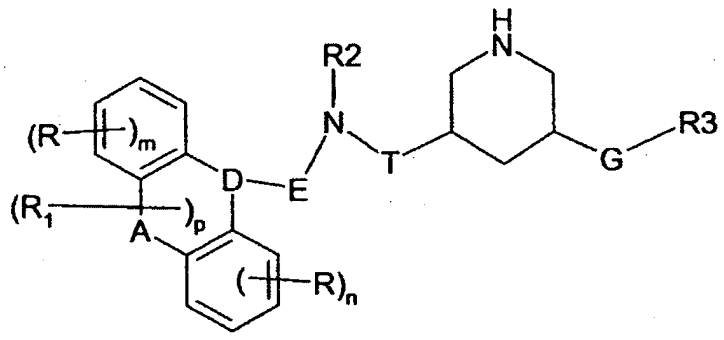
e, se desejado, subseqüente a qualquer uma ou mais das variantes de processo mencionadas acima, conversão de um composto obtenível da fórmula I ou uma forma protegida deste em um composto diferente da fórmula I, conversão de um sal de um composto obtenível de fórmula I no composto livre ou um sal diferente, conversão de um composto livre obtenível de fórmula I em um sal deste, e/ou separação de uma mistura obtenível de isômeros de um composto de fórmula I em isômeros individuais;

onde no qualquer dos materiais de partida (especialmente das fórmulas II a IV), além dos grupos de proteção específicos mencionados, outros grupos de proteção podem estar presentes, e quaisquer grupos de proteção são removidos em uma fase adequada a fim de obter-se um composto correspondente da fórmula I, ou um sal deste.

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIPERIDINA 3-MONO- E 3,5-DI-SUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE RENINA".**

A presente invenção refere-se à compostos de 3,5-piperidina, estes compostos para emprego no diagnóstico e tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, especialmente para o tratamento de uma doença (= distúrbio) que depende da atividade de renina; o emprego de um composto desta classe para a preparação de uma formulação farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; o emprego de um composto desta classe no tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; formulações farmacêuticas compreendendo um composto de 3,5-piperidina, e/ou um método de tratamento compreendendo administrar um composto de 3,5-piperidina, um método para a produção de um composto de 3,5-piperidina, e novos intermediários e etapas parciais para sua síntese. Especialmente, os compostos de 3,5-piperidina têm a fórmula I,



(I)

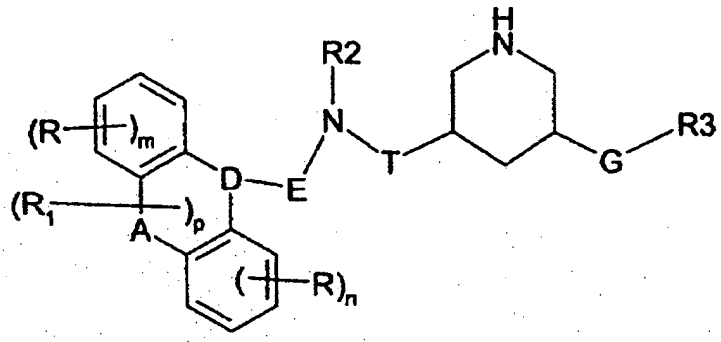
em que os símbolos têm os significados descritos na especificação.

020090042007
PI0609293-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"DERIVADOS DE PIPERIDINA 3-MONO- E 3,5-DISSUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE RENINA, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA OS COMPREENDENDO, SEUS USOS, BEM COMO PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO".**

A presente invenção refere-se a compostos de 3,5-piperidina, estes compostos para uso no diagnóstico e tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, especialmente para o tratamento de uma doença (= distúrbio) que depende da atividade de renina; o uso de um composto desta classe para a preparação de uma formulação farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; o uso de um composto desta classe no tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; formulações farmacêuticas compreendendo um composto de 3,5-piperidina, e/ou um método de tratamento compreendendo administrar um composto de 3,5-piperidina, um método para a produção de um composto de 3,5-piperidina, e novos intermediários e etapas parciais para sua síntese.

Especialmente, a presente invenção refere-se a um composto da fórmula I,



(I)

em que

cada R_1, independentemente dos outros, (presente se p > 0) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se

presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo;

C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila,

fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, alquila não-substituída ou substituída, alquenila não-substituída ou substituída, alquinila não-substituída ou substituída, arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída, ou acila;

R3 é hidrogênio, alquila não-substituída ou substituída, arila substituída ou não-substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída, aril-alquila não-substituída ou substituída, heterociclil-alquila não-substituída ou substituída, cicloalquil-alquila não-substituída ou substituída, ou, se G é óxi, tio ou imino não-substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

R é (se mais de um R estiver presente, independentemente um do outro) selecionado de C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, alcanoil, benzoil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, carbóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonila, fenoxicarbonila, fenil-C_1-C_7-alquil-oxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, sulfamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-sulfamoíla, nitro e ciano; onde, se p é zero, pelo menos um R, de preferência não mais de um R, pode ser R_1 tal como definido acima;

A é NH, CH_2, $S(O)_{0-2}$, O, CH=CH, CH_2CH_2, CH_2O, $CH_2S(O)_{0-2}$, CH_2NH, C(=O)NH ou SO_2NH, onde em cada caso H é não-substituído ou um H pode ser substituído por uma porção Rx selecionada de C_1-C_7-alquila, especialmente metila, etila ou propila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, tal como hidroximetila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, tal como metoximetila, hidróxi, halo, tal como flúor, cloro ou bromo, C_1-C_7-alcóxi, tal como metóxi, etóxi ou propóxi, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino, tal como N-mono- ou N,N-dimetilamino, C_1-C_4-alcoxicarbonila, tal como terc-butoxicarbonila, C_3-C_7-cicloalquila, tal como ciclopropila ou ciclobutila, ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila, tal como ciclopropilmetila;

D é N, CH, CH=C, CH_2CH, CHO, $CHS(O)_{0-2}$, CH_2N, NHCH, C(=O)N ou SO_2N onde em cada caso um H se presente é não-substituído ou um ou dois (de preferência um) podem ser substituídos por uma porção R_1 tal como definida acima se p for 1 ou 2, de preferência 1;

E é carbonila (C(=O)) ou C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído por (halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é um óxi (O), tio (S) ou imino não-substituído (NH) ou substituído (NR4), C(=O)NH (ligado na carbonila lateral esquerda ao anel de piperidina na fórmula I, no NH lateral direito à R_3 na fórmula I) ou C(=O)NR4 (ligado na carbonila lateral esquerda ao anel de piperidina na fórmula I, no NR4 lateral direito à R_3 na fórmula I), em que R4 é um substituinte de imino (tal como definido para imino substituído);

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0 (zero) a 4;

n é 0 (zero) a 4; e

p é 0 (zero), 1 ou 2, de preferência 0 ou 1;

ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) deste.

Os compostos da presente invenção exibem atividade inibidora sobre a enzima natural renina. Por conseguinte, os compostos de fórmula I podem ser empregados para o tratamento (este termo também incluindo profilaxia) de um ou mais distúrbios ou doenças selecionados de, entre outras, hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intraocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, especialmente até o ponto em que estas

doenças podem ser moduladas por inibição de renina.

Listadas abaixo estão definições de vários termos empregados para descrever os compostos da presente invenção assim como seu uso e síntese, materiais de partida e intermediários e similares. Estas definições, ou por substituição de uma, mais de uma ou todas as expressões gerais ou símbolos empregados na presente descrição e desse modo fornecendo modalidades preferidas da invenção, de preferência aplicam-se aos termos tais como eles são empregados ao longo da especificação a menos que eles sejam de outra forma limitados em casos específicos ou individualmente ou como parte de um grupo maior.

O termo "inferior" ou "C_1-C_7-" define uma porção com até e inclusive no máximo 7, especialmente até e inclusive no máximo 4, átomos de carbono, a referida porção sendo ramificada (uma ou mais vezes) ou de cadeia linear e ligada por meio de um carbono terminal ou um não-terminal. Alquila inferior ou C_1-C_7-alquila, por exemplo, é n-pentila, n-hexila ou n-heptila ou de preferência C_1-C_4-alquila, especialmente como metila, etila, n-propila, sec-propila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila.

Halo ou halogênio é de preferência flúor, cloro, bromo ou iodo, mais preferivelmente flúor, cloro ou bromo; onde halo é mencionado com relação à outra porção, por exemplo em halo-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alcóxi, halo-C_1-C_7-alcanoíla ou halo-arila, também se não explicitamente mencionado isto pode significar que um ou mais (por exemplo até três) átomos de halogênio estão presentes; como exemplo detalhado para halo-C_1-C_7-alquila, trifluorometila, 2,2-difluoroetila ou 2,2,2-trifluoroetila podem ser mencionados.

Um substituinte R_1 da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independente-mente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo, especialmente selecionada de C_1-C_7-

alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; é de preferência C_1-C_7-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-)mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-)mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila.

Outras alternativas para R_1 são selecionadas do grupo que consiste em C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, especialmente como definida abaixo para heterociclila, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-C_1-C_7-alquil-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-

hidrofuranonila, tetra-hidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, benzo[1,2,5]oxadiazolila ou 2H,3H-1,4-benzodioxinila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi em que heterociclila é como definida abaixo, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, tetra-hidrofuranonila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onil- ou benzo[1,2,5]oxadiazolila; tal como benzila ou naftilmetila ou -etila, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, fenilóxi- ou naftilóxi-C_1-C_7-alquila, fenil-C_1-C_7-alcóxi- ou naftil-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-

alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquileno que é não-substituído ou substituído por até quatro substituintes de C_1-C_7-alquila e ligado a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, C_2-C_7-alquenileno ou -alquinileno que são ligados a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila; mais especialmente R_1 é C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carboxil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, morfolino-C_1-C_7-alcóxi, piridil-C_1-C_7-alcóxi, amino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla, N-(C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, pirazolila, pirazolil-C_1-C_7-alcóxi, 4-C_1-C_7-alquilpiperidin-1-ila, nitro ou ciano.

Alquila não-substituída ou substituída é de preferência C_1-C_{20}-alquila, mais preferivelmente C_1-C_7-alquila que é de cadeia linear ou ramificada (uma ou, se desejado e possível, mais vezes), e que é não-substituída ou substituída por uma ou mais, por exemplo até três porções

independentemente selecionadas de arila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente fenila ou naftila cada uma das quais é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente pirrolila, furanila, tienila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-(C_1-C_7-alquil)-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, tiomorfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranonila, tetra-hidro-piranila, indolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila e benzo[1,2,5]oxa-diazolila cada uma das quais é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila cada uma das quais é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para cicloalquila não-substituída ou substituída, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, C_1-C_7-alquiltio, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, C_1-C_7-alcanoiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, C_1-C_7-alcanoilamino, benzoil- ou naftoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, C_1-C_7-alquil-carbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil-, naftil- e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquenileno ou -alquinileno, C_1-C_7-alquilenodióxi, sulfenila (-S-OH), sulfinila (-S(=O)-OH), C_1-C_7-alquilsulfinila (C_1-C_7-alquil-S(=O)-), fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-

alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila (-$S(O)_2OH$), C_1-C_7-alquilsulfonila (C_1-C_7-alquil-SO_2-), fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila.

Alquenila não-substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações duplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquenila que é não-substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não-substituída ou substituída. Exemplos são vinila ou alila.

Alquinila não-substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações triplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquinila que é não-substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não-substituída ou substituída. Um exemplo é prop-2-inila.

Arila não-substituída ou substituída de preferência é uma porção de arila mono- ou policíclica, especialmente monocíclica, bicíclica ou tricíclica com 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenila (muito preferida), naftila (muito preferida), indenila, fluorenila, acenaftilenila, fenilenila ou fenantrila, e é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções, de preferência independentemente selecionadas do grupo que consiste em um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(K)_p$-(C_1-C_7-alquileno)-$(L)_q$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, p e q, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre K e L, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NM-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NM-CO-; -CO-NM-; -NM-SO_2-, -SO_2-NM; -NM-CO-NM-, -NM-CO-O-, -O-CO-NM-, -NM-SO_2-NM-, em que M é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo; especialmente selecionado de C_1-C_7-alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; por exemplo C_1-C_7-alquila, tal como metila,

etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-) mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

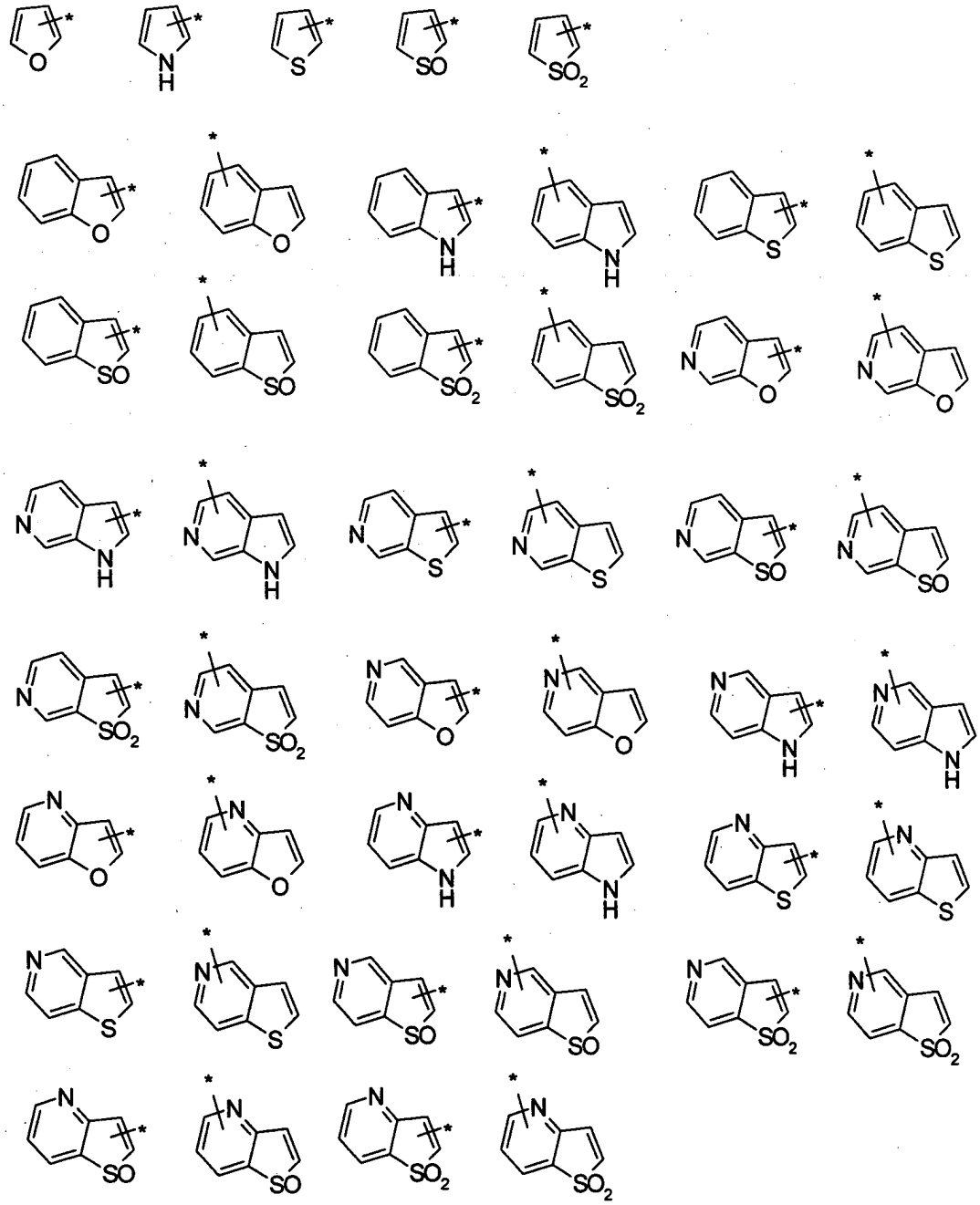
de C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, especialmente como definida abaixo para heterociclila, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-C_1-C_7-alquil-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranonila, tetra-hidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-

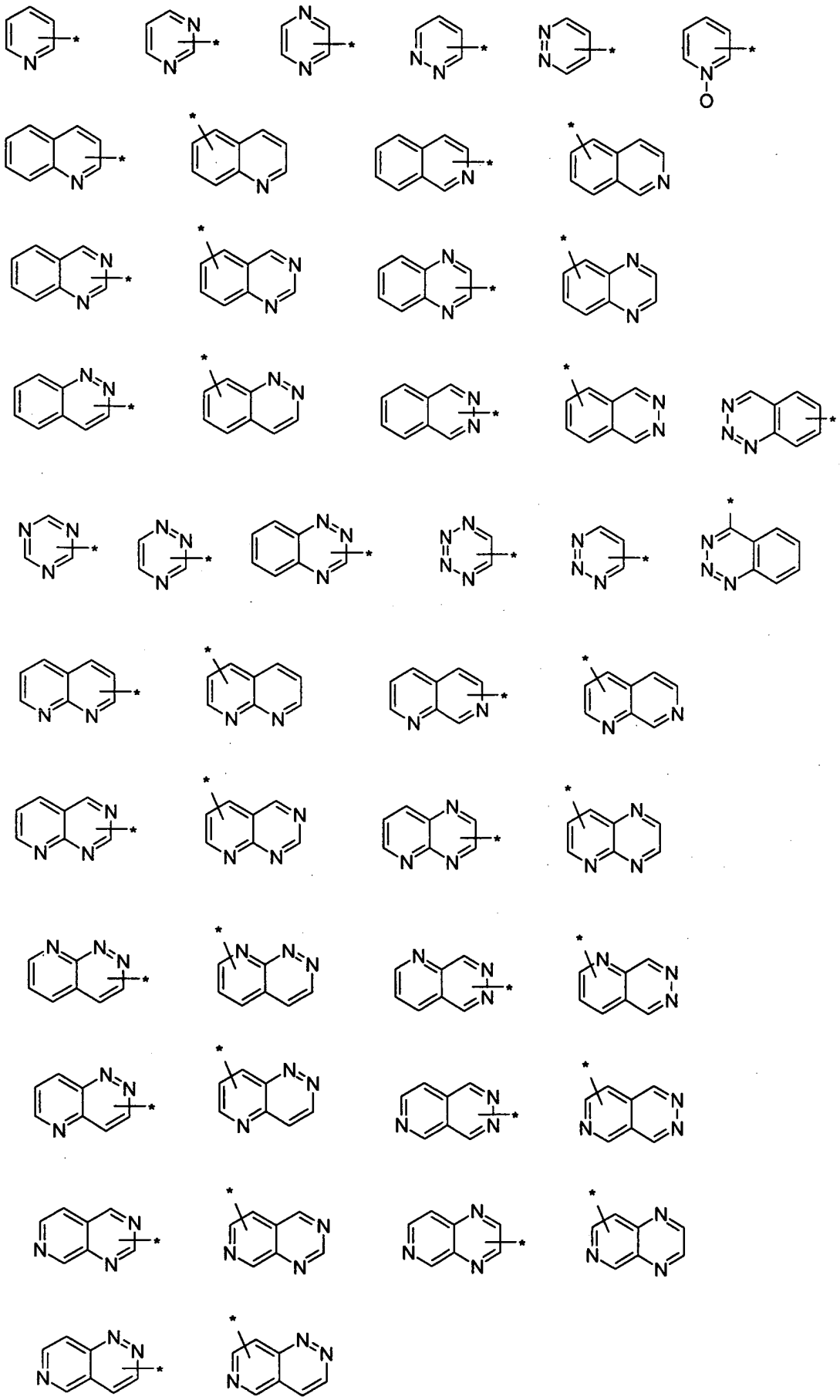
benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, benzo[1,2,5]oxadiazolila ou 2H,3H-1,4-benzodioxinila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi em que heterociclila é como definida abaixo, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, tetra-hidrofuranonila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onil- ou benzo[1,2,5]-oxadiazolila; tal como benzila ou naftilmetila, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, feniléxi- ou naftiléxi-C_1-C_7-alquila, fenil-C_1-C_7-alcóxi- ou naftil-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, fenil- ou naftiléxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiléxi, fenil- ou naftil-éxi-C_1-C_7-alquiléxi, benzoil- ou naftoiléxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquileno que é não-substituído ou substituído por até quatro substituintes de C_1-C_7-alquila e ligado

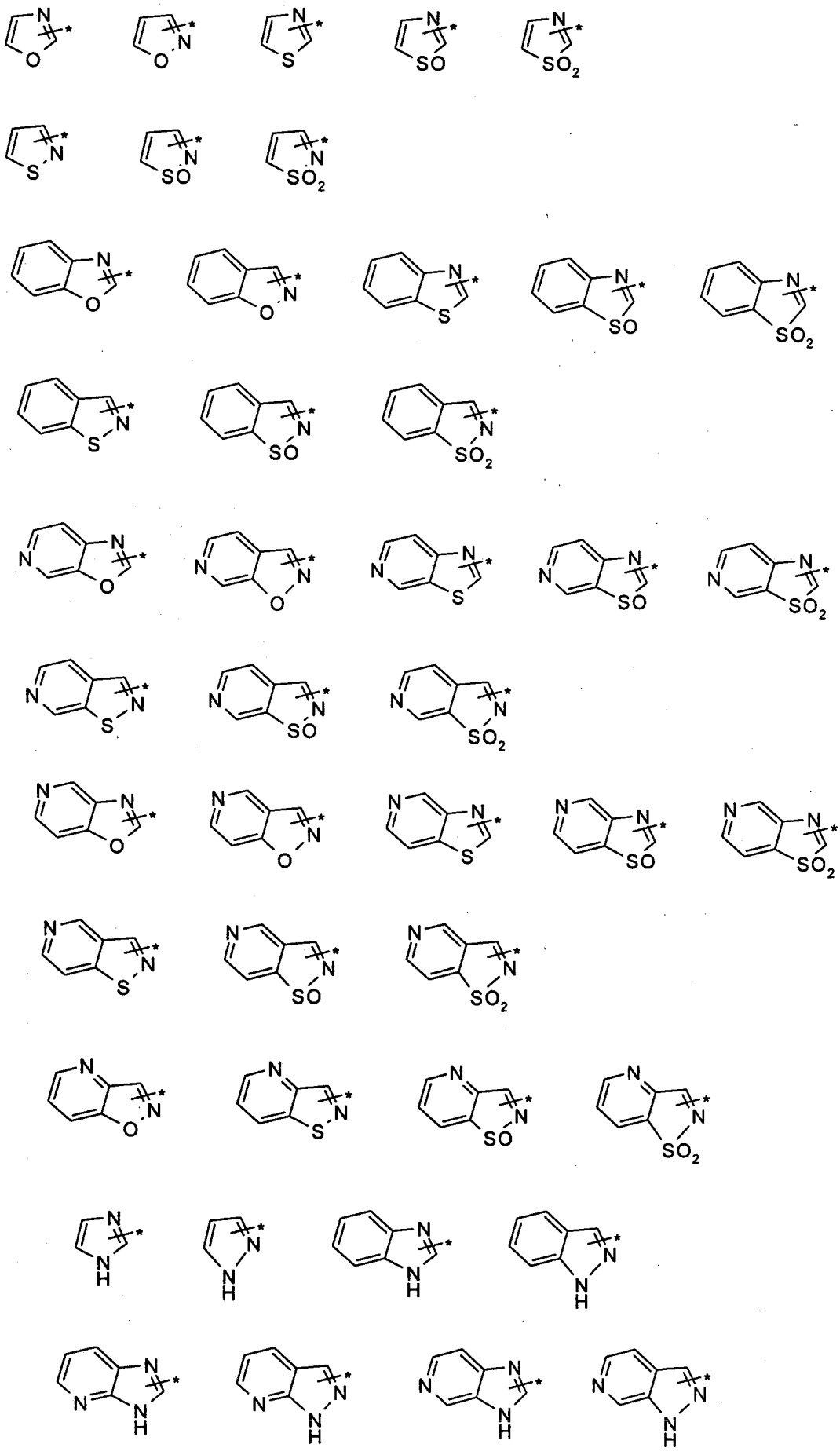
a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, C_2-C_7-alquenileno ou -alquinileno que são ligados a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila. Especialmente, de preferência arila é fenila ou naftila, cada uma das quais é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carboxil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, morfolino-C_1-C_7-alcóxi, piridil-C_1-C_7-alcóxi, amino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla, N-(C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, pirazolila, pirazolil-C_1-C_7-alcóxi, 4-C_1-C_7-alquilpiperidin-1-ila, nitro e ciano.

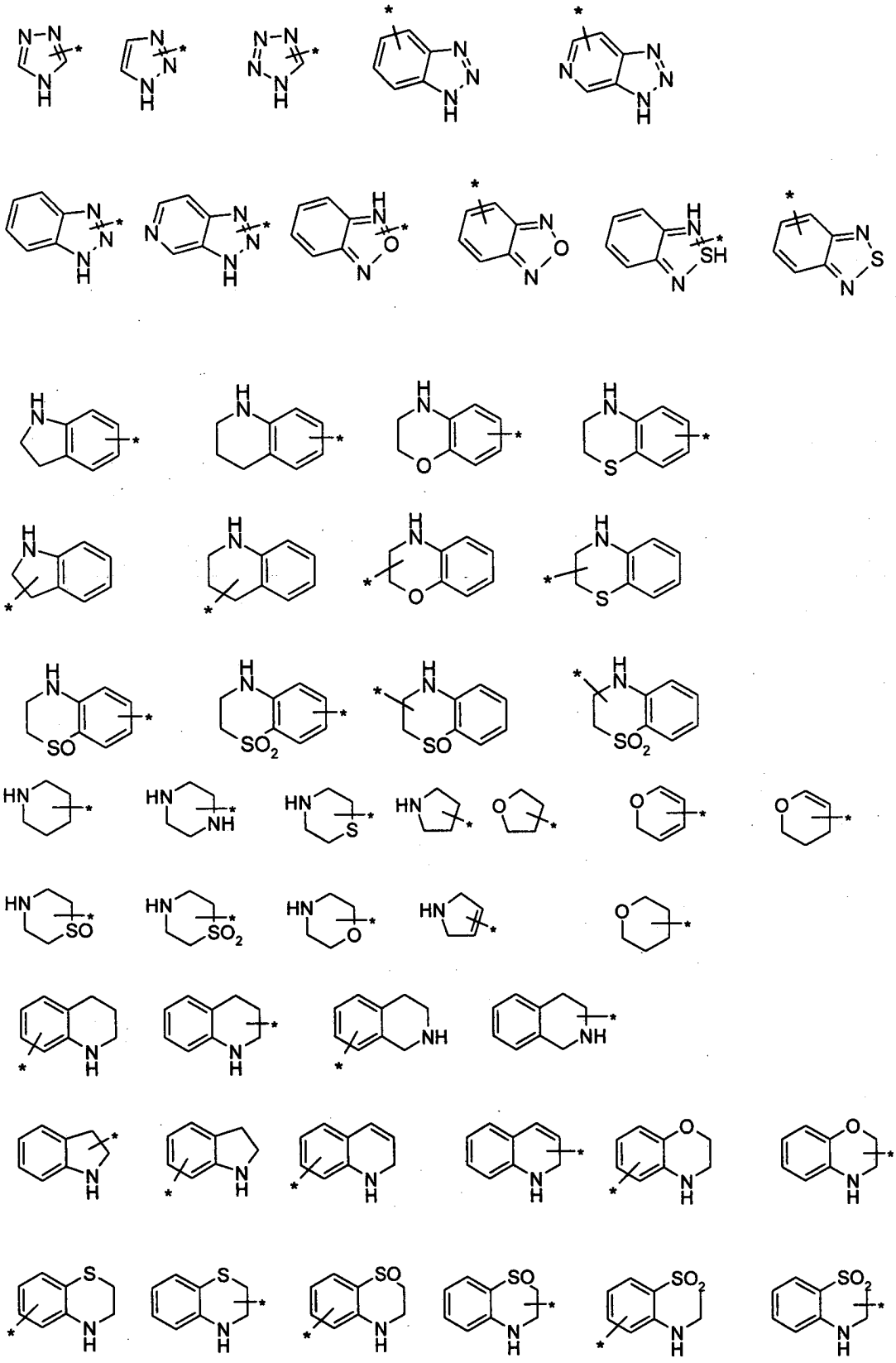
Heterociclila não-substituída ou substituída é de preferência um sistema de anel mono- ou policíclico, de preferência um mono- ou bi- ou tricíclico, não-saturado, parcialmente saturado ou saturado de preferência com 3 a 22 (mais preferivelmente 3 a 14) átomos de anel e com um ou mais, de preferência um a quatro, heteroátomos independentemente selecionados

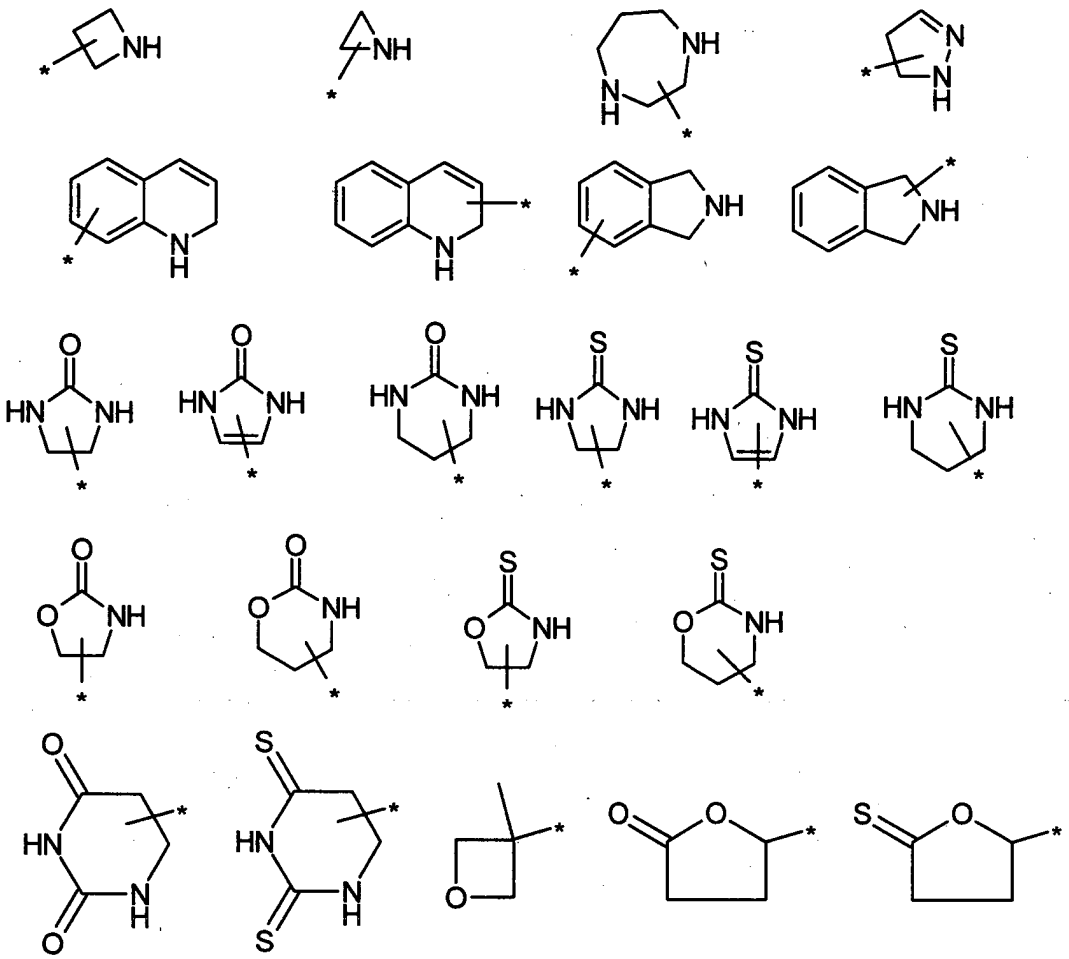
de nitrogênio (=N-, -NH- ou -NH- substituído), oxigênio, enxofre (-S-, -S(=O)- ou -S-(=O)$_2$-), e é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes de preferência independentemente selecionados dos substituintes mencionados acima para arila e de oxo. De preferência, heterociclila (que é não-substituída ou substituída como há pouco mencionado) é selecionada das seguintes porções (o asterisco indica a extremidade da ligação ligante-se ao resto da molécula de fórmula I):

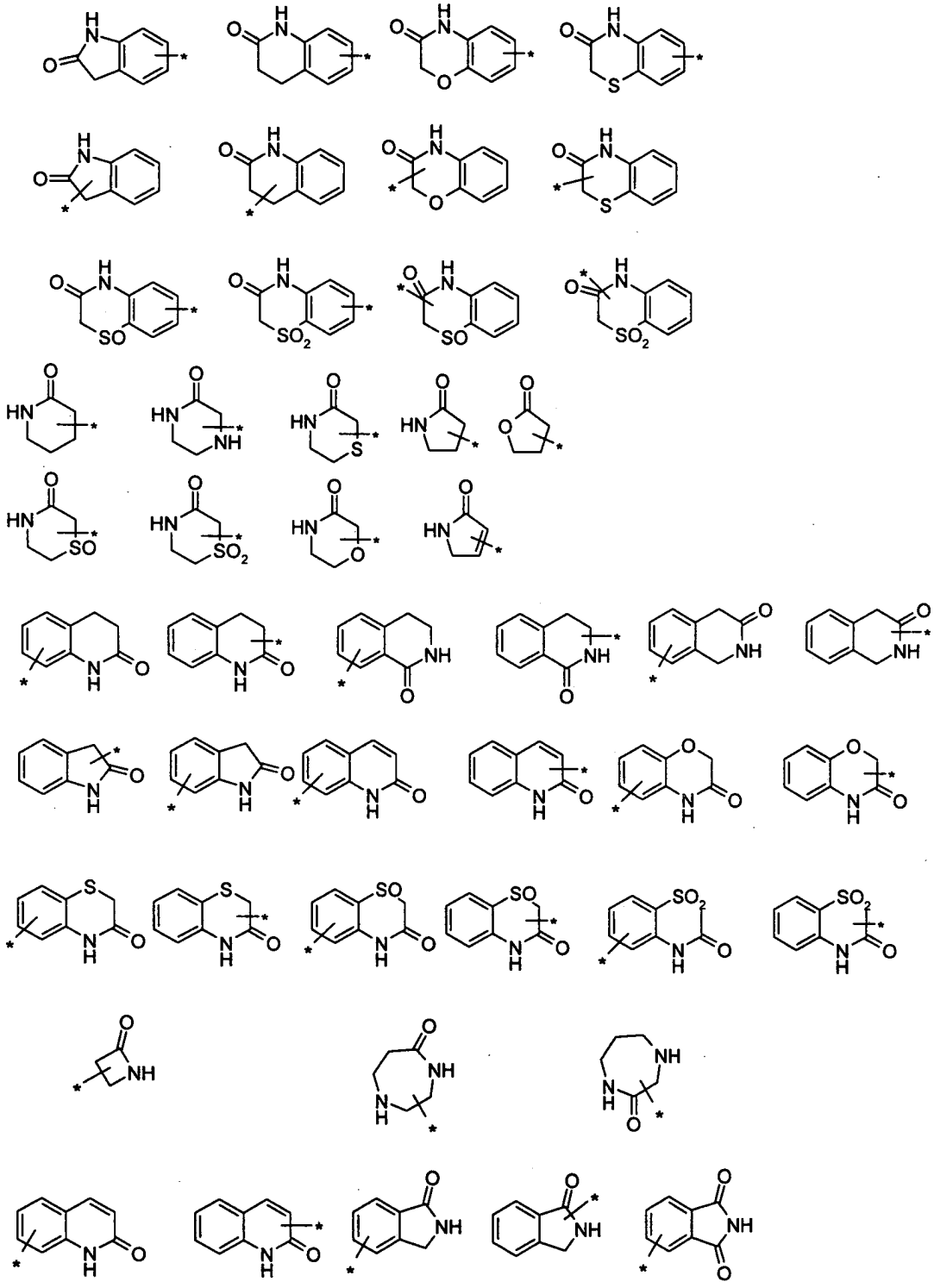


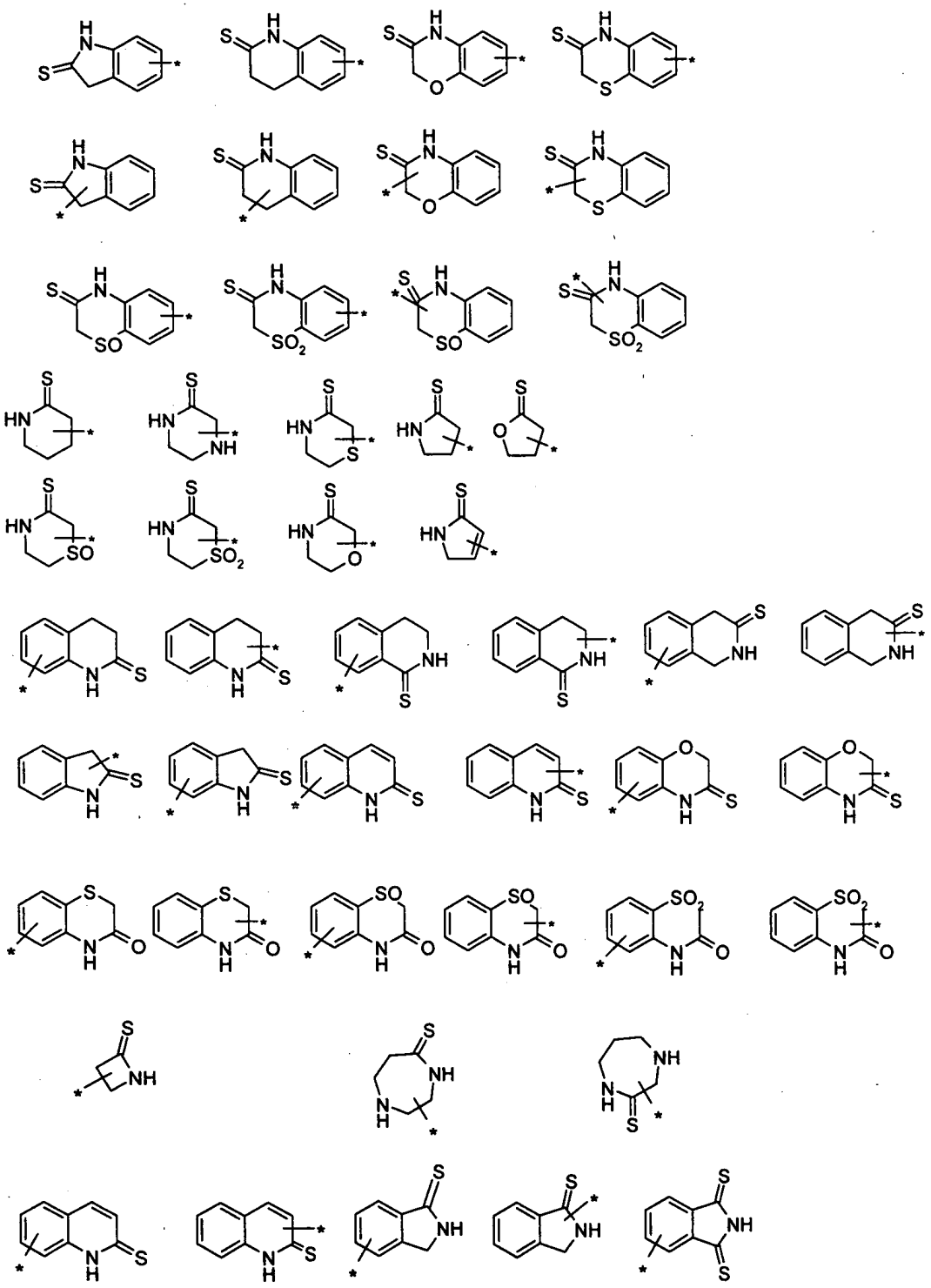







NH
NH
NH
N
N
H
N
H
NH
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
O
O
NH
O
O
NH
S
O
NH
S
O
NH
O
HN
N
H
O
O
S
HN
N
H
S
O
O
O
O
S
O





onde em cada caso onde um H está presente na ligação com o asterisco conectando a respectiva porção de heterociclila ao resto da molécula o H pode ser substituído com a referida ligação e/ou o H pode ser substituído por um substituinte, de preferência tal como definido acima. Especialmente preferido como heterociclila é pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila (= oxo-pirazolidinila), triazolila, tetrazolila, 1,3-oxazolila,

oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranonila (= oxo-tetra-hidrofuranila), tetra-hidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila, benzo[1,2,5]oxadiazolila, tiofenila, piridila, indolila, 1H-indazolila, quinolila, isoquinolila ou 1-benzotiofenila; cada um dos quais é não-substituído ou substituído por um ou mais, por exemplo até três, substituintes como mencionado acima para arila substituída, de preferência independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alquilcarbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla. No caso de heterociclos incluindo um membro de anel de NH, os substituintes, até onde ligados por meio de um átomo de carbono ou oxigênio, podem de preferência ser ligados ao nitrogênio em vez do H.

Cicloalquila não-substituída ou substituída é de preferência C_3-C_{10}-cicloalquila mono- ou policíclica, mais preferivelmente monocíclica, que pode incluir uma ou mais ligações duplas (por exemplo em cicloalquenila) e/ou triplas (por exemplo em cicloalquinila), e é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo um a três substituintes de preferência independentemente selecionados daqueles mencionados acima como substituintes para arila. Preferido é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou ciclo-heptila.

Acila é de preferência aril-carbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, heterociclilcarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, cicloalquilcarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, formila ou alquilcarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, ou (especialmente se G é óxi ou de preferência se é NR4, especialmente imino

(NH)) no caso de acila R3 alquiloxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, aril-oxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, heterocicliloxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, cicloalquiloxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, carbamoíla (menos preferido), N-mono- ou N,N-di-(arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída ou alquila não-substituída ou substituída)-aminocarbonila, sulfamoíla (menos preferido) ou N-mono- ou N,N-di-(arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída ou alquila não-substituída ou substituída)-amino-sulfonila; com a condição de que em casos de porções ligadas a -oxicarbonila G seja NR4, de preferência NH; em que arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída e alquila não-substituída ou substituída são de preferência como descrito acima. Preferido é C_1-C_7-alcanoíla, benzoíla ou naftoíla não-substituída ou mono-, di- ou tri-(halo)-substituída, pirrolidinilcarbonila não-substituída ou substituída por fenila, especialmente fenil-pirrolidinocarbonila, C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila (não-substituída, substituída por halo ou C_1-C_7-alquila), C_1-C_7-alcoxicarbonila ou fenil-C_1-C_7-alquiloxicarbonila.

"-Oxicarbonil-" significa -O-C(=O)-, "aminocarbonila" significa no caso de monossubstituição -NH-C(=O)-, no caso de dupla substituição também o segundo hidrogênio é substituído pela porção correspondente. Por exemplo, C_1-C_7-alcoxicarbonila é C_1-C_7-alquil-O-C(=O)-, N,N-di-(C_1-C_7-alquil)aminocarbonila é (C_1-C_7-alquil)$_2$N-C(=O)-.

Alquileno é especialmente C_1-C_7-alquileno e pode ser ramificado ou linear; preferido é metileno (CH_2), etileno (CH_2CH_2), trimetileno ($CH_2CH_2CH_2$) ou propileno (CH_3-$CHCH_2$).

Em aril-alquila não-substituída ou substituída, heterociclil-alquila não-substituída ou substituída ou cicloalquil-alquila não-substituída ou substituída, a parte de alquila é de preferência C_1-C_7-alquila, por exemplo em aril-C_1-C_7-alquila, heterociclil-C_1-C_7-alquila ou cicloalquil-C_1-C_7-alquila.

Em imino NR4 substituído, um substituinte de imino R4 é de preferência selecionado de acila, especialmente C_1-C_7-alcanoíla, fenilcarbonila (= benzoíla), C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila em que fenila é não-substituída ou substituída por um a 3 grupos C_1-C_7-alquila, e especialmente de uma ou duas porções selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, arila, heterociclila e cicloalquila cada uma das quais é não-substituída ou substituída e é de preferência como descrito acima para as correspondentes porções não-substituídas ou substituídas. Preferido como NR4 é C_1-C_7-alcanoilimino, mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, naftil-C_1-C_7-alquil ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbonilimino (por exemplo 4-metoxibenzoilimino), ou especialmente mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-imino ou mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, fenil-C_1-C_7-alquil, naftil-C_1-C_7-alquil, C_3-C_8-cicloalquil, C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquil, C_1-C_7-alcóxi-naftil-C_1-C_7-alquil ou C_1-C_7-alcóxi-fenil-C_1-C_7-alquil)-imino.

Onde grupos tais como C(=O)NH ou CH_2CH_2 ou átomos tais como N são determinados, eles são ligados através das ligações indicadas na fórmula I (ou seus precursores), por conseguinte as ligações não são repetidas.

A expressão "onde em cada caso H é não-substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definido acima se p é 1" significa que um H nas respectivas porções A ou D é substituído por R_1.

Nas porções A e D, as ligações ao resto da molécula são de modo que o nitrogênio (exceto se presente como um sal onde o nitrogênio também pode ligar um hidrogênio adicional) seja trivalente, o oxigênio seja divalente e o carbono seja tetravalente. Enxofre como S é divalente, como S(=O) tetravalente e como $S(O)_2$ hexavalente. Por conseguinte, como A, por exemplo, inclusive as ligações mostradas na fórmula I, CH_2 representa -CH_2-, $S(O)_{0-2}$ representa -$S(O)_{0-2}$-, CH=CH representa -CH=CH_2-, CH_2O representa -CH_2O-, $CH_2S(O)_{0-2}$ representa -$CH_2S(O)_{0-2}$-, CH_2NH representa -CH_2-NH-, C(=O)NH representa -C(=O)NH-, SO_2NH representa -SO_2NH. Como D, inclusive as ligações mostradas na fórmula I, N representa

nitrogênio com três ligações (duas para formar o anel, a terceira para ligar-se a E), CH representa CH com três ligações adicionais (duas para formar o anel, a terceira para ligar-se a E), em CH=C e CH_2-CH o carbono esquerdo tem uma ligação adicional para formar o anel e o carbono direito tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra para ligar-se a E), em CHO o carbono tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra a E) e O uma ligação adicional para formar o anel, em $CHS(O)_{0-2}$, o carbono tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra a E) e S uma ligação adicional para formar o anel, em CH_2N o carbono tem uma ligação adicional para completar o anel e N tem duas ligações adicionais (uma para formar o anel, uma para ligar-se a E), em NHCH o nitrogênio tem uma ligação adicional para completar o anel e o carbono tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, uma para ligar-se a E), em C(=O)N o carbono tem uma ligação adicional para completar o anel e o nitrogênio tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, uma para ligar-se a E) e em SO_2N, o enxofre tem uma ligação adicional para completar o anel e o nitrogênio tem duas ligações adicionais (uma para completar o anel, a outra para ligar-se a E).

Geralmente, onde os substituintes estão presentes, eles substituem um hidrogênio, por exemplo no caso de R e/ou R_1.

Em uma modalidade, a presente invenção é relacionada a um composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que cada R_1, independentemente dos outros, (presente se p > 0) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_R$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -CO-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo; ou

fenila- ou naftila- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila;

R_2 é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída;

R_3 é alquila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, aril-alquila não-substituída ou substituída, heterociclil-alquila não-substituída ou substituída, cicloalquil-alquila não-substituída ou substituída ou, se G é imino não-substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

A é CH_2, O, CH=CH, ou CH_2CH_2 onde em cada caso H é não-substituído ou um ou dois podem ser substituídos por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

D é N, CH, ou NHCH onde em cada caso um H se presente é não-substituído ou um pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído por-(halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é óxi, (NR4) imino não-substituído ou substituído, C(=O)NH ou C(=O)NR4, em que R4 é um substituinte de imino;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0; n é 0; e p é 0 (zero) ou 1;

ou um sal deste.

As seguintes modalidades preferidas das porções e símbolos na fórmula I podem ser empregadas independentemente uma da outra para substituir definições mais gerais e desse modo para definir modalidades especialmente preferidas da invenção, onde as definições restantes das outras porções, respectivamente, podem ser mantidas amplas tais como definidas nas modalidades da invenções definidas acima ou abaixo.

<u>Definições preferidas para R_1</u>

R_1 é de preferência ausente (p é zero) ou é C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila. R_1 somente pode estar presente se pelo menos um dentre A ou D (sem R_1 sendo ligado) pode transportar um (= pelo menos um) hidrogênio. R_1 então substitui um hidrogênio.

Em uma modalidade, R_1 está ausente.

Em uma segunda modalidade, R_1 é um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-(X)R-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV-, de preferência-O-, -NV- e -CO-NV-, em que V é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo, de preferência C_1-C_7-alquila, tal como metila. Exemplos incluem (a) -(C_1-C_7-alquila como metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila ou n-heptila, de preferência metila, etila ou n-hexila, de preferência metila ou n-hexila;

(b) -(C_1-C_7-alquileno)-O-C_1-C_7-alquila, tal como -(C_1-C_7-alquileno)-O-C_1-C_4-alquila, de preferência -(C_1-C_5-alquileno)-O-C_1-C_3-alquila, tal como -$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$, mais preferivelmente -$CH_2CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, de preferência-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$;

(c) -(C_1-C_7-alquileno)-OH, de preferência -(C_1-C_5-alquileno)-OH, tal como -$CH_2CH_2CH_2OH$, -$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, mais preferivelmente -$CH_2CH_2CH_2OH$;

(d) -(C_1-C_7-alquileno)-O-(C_1-C_7-alquileno)-O-C_1-C_7-alquila, tal como -(C_1-C_4-alquileno)-O-(C_1-C_4-alquileno)-O-C_1-C_4-alquila, de preferência -(C_1-C_2-alquileno)-O-(C_1-C_3-alquileno)-O-C_1-C_2-alquila, tal como -$H_2OCH_2CH_2OCH_3$;

(e) -(C_1-C_7-alquileno)-C(O)N(C_1-C_4-alquil)-C_1-C_7-alquila, tal como -(C_1-C_4-alquileno)-C(O)N(C_1-C_2-alquil)-C_1-C_4-alquila, de preferência -$CH_2CH_2CH_2$-C(O)N(metil)-CH_3.

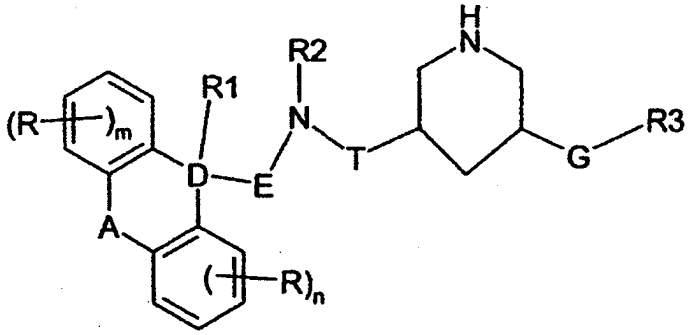
Mais preferidos são os exemplos de (a) e (b).

Em uma terceira modalidade, R_1 é fenil-C_1-C_7-alquila, tal como fenil-C_1-C_4-alquila, de preferência fenil-CH_2CH_2- ou fenil-$CH_2CH_2CH_2$-, por meio de fenila é não-substituída ou substituída com C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, ciano, ou hidróxi-C_1-C_7-alquila, de preferência não-substituído.

Em uma quarta modalidade, R_1 é heterociclil-C_1-C_7-alquila, tal como heterociclil-C_1-C_6-alquila, de preferência heterociclil-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, segundo o que heterociclila é de preferência mono- ou bicíclica, mais preferivelmente monocíclica, tal como anel de 5 ou 6 membros que é de preferência aromático ou saturado mais preferivelmente saturado, contendo 1, 2 ou 3, tal como 2, heteroátomos selecionados de N e O. Exemplos preferidos de heterociclila incluem morfolinila, piperidinila e piperazinila, de preferência morfolinila. O anel heterocíclico é não-substituído ou substituído com C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, ciano, ou hidróxi-C_1-C_7-alquila, de preferência não-substituído.

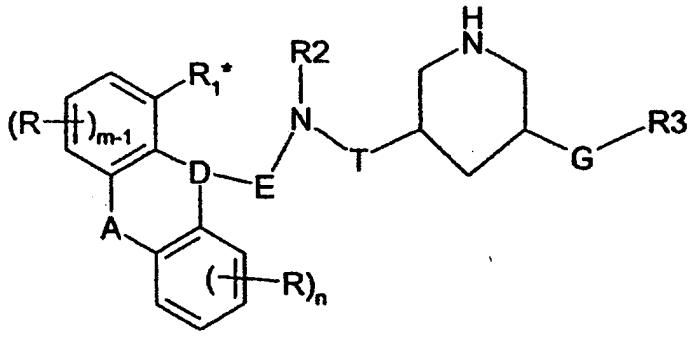
Mais preferivelmente R_1 é tal como definido em (b).

R_1 é de preferência ligado a D em um composto da fórmula I, tal como descrito na seguinte fórmula I* que representa uma classe preferida de compostos da fórmula I,



em que R_1, R2, R3, R, A, D, E, T, G, m e n têm os significados dados acima ou de preferência abaixo para um composto da fórmula I; ou um sal (de preferência farmaceuticamente aceitável) destes.

Alternativamente, R_1 pode estar ausente (p = 0) e uma porção R pode ter o significado de R_1 como determinado aqui acima ou aqui abaixo, de forma que também um composto da fórmula I**



em que R2, R3, R, A, D, E, T, G, m e n têm os significados dados acima ou de preferência abaixo para um composto da fórmula I em que em vez de um R uma porção R_1* está presente a qual tem os significados de R_1 dados acima ou de preferência abaixo para um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

Definições preferidas para R2

R2 é de preferência hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou aril-C_1-C_7-alquila não-substituída ou substituída, por exemplo hidrogênio, C_1-C_4-alquila ou fenil-C_1-C_4-alquila em que fenila é não-substituída ou substituída por halo, especialmente cloro, mais preferivelmente R2 é hidrogênio ou, C_1-C_4-alquila como metila. R2 é hidrogênio especialmente preferido.

Definições preferidas para R3 e G

R3 é tal como definido nas reivindicações, de preferência R3 é em uma primeira modalidade acila tal como definido aqui, mais preferivelmente um grupo acila como apresentado abaixo nas modalidades (a) a (g):

(a) Em uma modalidade, R3 é sulfonila de arila não-substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de arila do substituinte de acila são fenila e naftila, mais preferivelmente fenila. Quando a porção de arila é substituída, é de preferência mono-, di- ou trissubstituída, mais preferivelmente mono- ou dissubstituída. Substituintes adequados para a porção de arila são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, O-fenila, halo, hidróxi, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, ciano, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila,

N-C_1-C_7-dialquilamino-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-alcanoil-N - C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, C_1-C_7-alquilsulfonila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alquila, N-C_1-C_7-alquil-carbamoil-C_1-C_7-alquila, N-C_1-C_7-haloalquilcarbamoil-C_1-C_7-alquila, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alquilcarbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alquilóxi-C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alquil-heterociclila e heterociclila, segundo o que heterociclila é de preferência uma porção monocíclica de preferência com um anel de 5 ou 6 membros que pode ser saturada, parcialmente não-saturada ou aromática, de preferência saturada ou aromática, e contendo de preferência 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O;

mais preferivelmente C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, -O-halo-C_1-C_7-alquila, O-fenila, halo, hidróxi, ciano, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-dialquilamino-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alquil-heterociclila e heterociclila, segundo o que heterociclila é tal como definido acima,

em particular, metila, O-metila, Cl, F, CN, OCF_3, $OCHF_2$, CF_3, $NH(CO)CH_3$, OPh, OH, $C(O)CH_3$, $OCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $OCH_2CH_2CH_2OH$, CH_2-morfolino, metilsulfonila, e pirazolila.

(b) Em uma modalidade, R3 é sulfonila de heterociclila não-substituída ou substituída. A porção de heterociclila é de preferência mono- ou bicíclica, mais preferivelmente bicíclica. Preferidos são os sistemas de anéis aromáticos, ou sistemas de anéis parcialmente saturados, segundo o que em particular um dos anéis é aromático e o outro é saturado ou parcialmente saturado, mais preferidos são os parcialmente saturados. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 2, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. O sistema de anel pode conter de preferência uma

porção de oxo. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis bicíclicos de 9- a 11-, de preferência 10 membros, contendo 1 ou 2 de um nitrogênio ou um átomo de oxigênio, em particular, 2,3-di-hidro-benzo-[1,4]dioxinila, 3,4-di-hidro-2H-benzo[1,4]oxazinila, 3,4-di-hidro-1H-quinolin-2-onila, 2,3-di-hidrobenzofuranila, 1,3-di-hidro-indol-2-onila, benzo[1,2,5]tia-diazolila, 2,3-di-hidro-1H-indolila, benzotiofenila, e 3,4-di-hidro-2H-benzo-[b][1,4]dioxepinila, ou anéis monocíclicos de 5- ou 6 membros, de preferência contendo um átomo S ou um átomo N, em particular piridila e tiofenila onde cada heterociclila é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, carbóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alquila, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alquilóxi-C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carboxila, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou heterociclila segundo o que heterociclila é de preferência uma porção monocíclica de preferência com um anel de 5 ou 6 membros que pode ser saturado, parcialmente não-saturado ou aromático, de preferência aromático, e contendo de preferência 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O; mais preferivelmente C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoíla, ou heterociclila tal como definido acima, em particular metila, CF_3, $C(O)CH_3$ e oxazolila. Mais preferivelmente heterociclila é não-substituída.

(c) Em uma modalidade, R3 é sulfonila de alquila não-substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que pode ser substituída ou não-substituída. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila ou terc-butila, mais preferivelmente metila, etila ou isopropila, mais preferivelmente metila ou etila. A porção de alquila pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou trissubstituída, mais preferivelmente mono- ou trissubstituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos

aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, não-substituído ou substituída, de preferência não-substituído, fenila, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano, mais preferivelmente halo tal como F ou fenila.

(d) Em uma modalidade, R3 é não sulfonila de cicloalquila substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de cicloalquila são C_3-C_8-alquila que podem ser substituídos ou não-substituídos. Exemplos preferidos incluem ciclopropila, ciclipentila e ciclo-hexila, mais preferivelmente ciclopropila. A porção de cicloalquila é de preferência não-substituída.

(e) Em uma modalidade, R3 é carbonila de alquila não-substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que podem ser substituídos ou não-substituídos. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila ou terc-butila, mais preferivelmente metila, etila ou sec-butila, de preferência metila ou sec-butila. A porção de alquila, em particular metila, pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou trissubstituída, mais preferivelmente monossubstituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, não-substituídos ou substituídos (por exemplo com -C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi) fenila, substituída ou não-substituída, de preferência não-substituída, heterociclila, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano, segundo o que a porção de heterociclila é nesta conexão de preferência monocíclico aromático ou saturado. Preferidos são os sistemas de anéis aromáticos. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente S ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 6 membros de preferência contendo um átomo de nitrogênio em particular piridila. Mais preferivelmente substituintes em alquila são fenila ou piridila substituída ou não-substituída.

(f) Em uma modalidade, R3 é alquiloxicarbonila não-substituída

ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que podem ser substituídos ou não-substituídos. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila ou terc-butila, mais preferivelmente metila, etila ou terc-butila, mais preferivelmente metila ou terc-butila. A porção de alquila, em particular metila pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou trissubstituída, mais preferivelmente monossubstituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, fenila não-substituída ou substituída (por exemplo com C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi), heterociclila substituída ou não-substituída, mais preferivelmente não-substituída, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano, segundo o que a porção de heterociclila é nesta conexão de preferência monocíclica aromática ou saturada. Preferidos são os sistemas de anéis saturados. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N, Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 5 ou 6 membros de preferência contendo um átomo de oxigênio, em particular tetra-hidrofuranila ou tetra-hidropiranila. Mais preferivelmente substituintes em alquila são tetra-hidrofuranila ou tetra-hidropiranila.

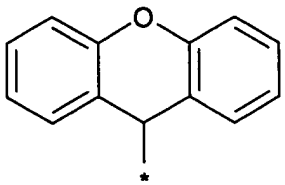
(g) Em uma modalidade, R3 é heterocicliloxicarbonila não-substituída ou substituída. Exemplos preferidos para a porção de heterociclila são anéis monocíclicos aromáticos ou saturados. Preferidos são sistemas de anéis saturados. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 5 ou 6 membros de preferência contendo um átomo de oxigênio de preferência, em particular tetra-hidrofuranila ou tetra-hidropiranila. Substituintes mais preferidos em alquila são tetra-hidrofuranila ou tetra-hidropiranila.

Quando R3 for acila, R_1 está de preferência presente e tal como

definido aqui. Quando R3 for acila, T é de preferência C(O). Quando R3 for acila, G é de preferência imino com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila.

Em uma segunda modalidade, R3 é alquila não-substituída ou substituída. Exemplos preferidos para alquila são C_1-C_7-alquila de cadeia linear ou ramificada que podem ser substituídos ou não-substituídos. Exemplos preferidos incluem metila, etila, isopropila, n-propila, n-butila, sec-butila, terc-butila, ou neopentila, mais preferivelmente metila, etila ou isopropila, sec-butila, neopentila de preferência metila, etila, sec-butila, neopentila. A porção de alquila pode ser substituída. Quando a porção de alquila é substituída, ela é de preferência mono-, di- ou trissubstituída, mais preferivelmente mono- ou trissubstituída. Substituintes adequados para a porção de alquila são tais como definidos aqui, de preferência O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, fenila não-substituída ou substituída, de preferência não-substituída, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-mono- ou dialquila amino-C_1-C_7-alquila, N-mono- ou N,N-carboxila, e ciano. Mais preferivelmente OH ou amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-mono- ou dialquila amino-C_1-C_7-alquila, tal como $CH_2N(CH_3)_2$. Mais preferivelmente, alquila de cadeia linear é não-substituída e alquila ramificada é substituída ou não-substituída.

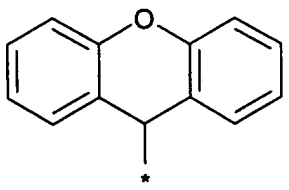
Quando R3 for alquila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for alquila, T é de preferência C(O). Quando R3 for alquila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for alquila, G é de preferência imino com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila, mais preferivelmente etila. Alternativamente, quando R3 for alquila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila. Quando R3 é alquila que a porção tricíclica é de preferência



Em uma terceira modalidade, R3 é alquil cicloalquila não-substituída ou substituída. Exemplos incluem C_1-C_4-alquil cicloalquila, tal

como C_1-C_2-alquil cicloalquila, de preferência cicloalquil-CH_2-. Exemplos preferidos para a porção de cicloalquila são anéis monocíclicos, de preferência C_3-C_7-cicloalquila, mais preferivelmente C_3, C_4, C_5 e C_6-cicloalquila, mais preferivelmente ciclo-hexila. A porção de cicloalquila pode ser substituída ou não-substituída. Quando a porção de cicloalquila é substituída, ela é de preferência monossubstituída. Substituintes adequados para a porção de cicloalquila são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, O-C_1-C_4-alquila, halo, hidróxi, fenila não-substituída ou substituída, naftila, fenil- ou naftilóxi não-substituído ou substituído, de preferência não-substituído, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi não-substituído ou substituído, de preferência não-substituído, nitro, amino, amino-C_1-C_7-alquila, carboxila, e ciano, mais preferivelmente fenila ou naftila. Mais preferivelmente, a porção de cicloalquila é não-substituída.

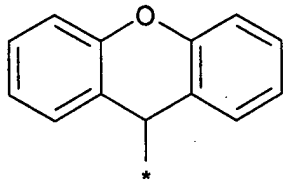
Quando R3 for cicloalquila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for cicloalquila, T é de preferência C(O). Quando R3 for cicloalquila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for cicloalquila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 que é H ou C_1-C_7-alquila tal como etila. Quando R3 é cicloalquila a porção tricíclica é de preferência



Em uma quarta modalidade, R3 é alquila de arila não-substituída ou substituída. Exemplos incluem C_1-C_4-alquila de arila, tal como arila C_1-C_3-alquila, de preferência aril-CH_2- e aril-CH_2-CH_2-. Exemplos preferidos das porções de arila incluem fenila ou naftila, mais preferivelmente fenila. Quando a porção de arila é substituída, ela é de preferência mono- ou dissubstituída. Substituintes adequados são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, ciano, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-

alcanoil-N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, em particular, metila, O-metila, Cl, Br, CN, metoxipropilóxi, N(metoxipropil)-amino, N(acetil)-amino, e N(metoxipropil)(acetil)-amino. Mais de preferência arila é não-substituída ou dissubstituída com OMe.

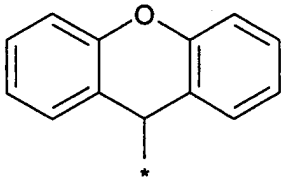
Quando R3 for alquila de arila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for alquila de arila, T é de preferência C(O). Quando R3 for alquila de arila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for alquila de arila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila tal como metila ou etila. Quando R3 for alquila de arila, a porção tricíclica é de preferência



Em uma quinta modalidade, R3 é alquil heterociclila não-substituída ou substituída. Exemplos incluem C_1-C_4-alquil heterociclila, tal como C_1-C_3-alquil heterociclila, de preferência heterociclil-CH_2- e heterociclil-CH_2-CH_2-. A porção de heterociclila de preferência mono- ou bicíclica. Preferidos são sistemas de anéis saturados, aromáticos, ou parcialmente saturados, segundo o que em particular um dos anéis é aromático e o outro é saturado ou parcialmente saturado. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 9 a 11, de preferência 10, membros bicíclicos de preferência parcialmente saturados, de preferência contendo um átomo de oxigênio, em particular, 2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxinila, ou anéis de 5 a 6 membros monocíclicos de preferência aromáticos ou saturados contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O, em particular, piridila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila ou [1,3]dioxalanila, onde cada heterociclila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, por exemplo até três substituintes. Substituintes adequados são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-

alquila, halo, ciano, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-alcanoil-N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, em particular, metila, O-metila, Cl, Br, CN, metoxipropilóxi, N(metoxipropil)-amino, N(acetil)-amino, e N(metoxipropil)(acetil)-amino. De preferência heterociclila é não-substituída ou substituída com OMe.

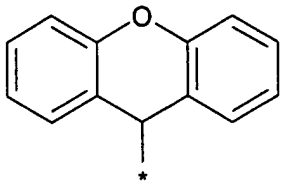
Quando R3 for alquil heterociclila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for alquil heterociclila, T é de preferência C(O). Quando R3 for alquil heterociclila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for alquil heterociclila, G é de preferência (CO)NR4 com R4 sendo H ou C_1-C_7-alquila tal como metila, etila ou propila. Quando R3 é alquil heterociclila a porção tricíclica é de preferência



Em uma sexta modalidade, R3 é heterociclila não-substituída ou substituída. A porção de heterociclila de preferência mono- ou bicíclica, mais preferivelmente monocíclica. Preferidos são sistemas de anéis saturados, aromáticos, ou parcialmente saturados, segundo o que em particular um dos anéis é aromático e o outro é saturado ou parcialmente saturado, é mais preferivelmente. A porção de heterociclila tem de preferência 1, 2 ou 3, mais preferivelmente 1 ou 2, mais preferivelmente 1, heteroátomos selecionados de O, N ou S, mais preferivelmente O ou N. Exemplos particularmente preferidos incluem anéis de 5 ou 6 membros de preferência monocíclicos saturados contendo 1 ou 2 heteroátomos selecionados de N e O, em particular, pirrolidinila e piperidinila onde cada heterociclila é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes. Substituintes adequados são tais como definidos aqui, de preferência C_1-C_7-alquila, -O-C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, ciano, hidróxi, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, carbóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino,

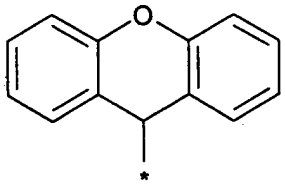
N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, N-C_1-C_7-alcanoil-N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-amino, em particular, hidroxila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcoxicarbonila. Mais preferivelmente heterociclila é não-substituída ou substituída com OH, -(CO)NH_2, -C(O)OMe ou CH_2OMe.

Quando R3 for heterociclila, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando R3 for heterociclila, T é de preferência C(O). Quando R3 for heterociclila, E é de preferência CH_2. Quando R3 for heterociclila, G é de preferência óxi. Quando R3 é heterociclila a porção tricíclica é de preferência



Em uma modalidade, G é de preferência imino (NH), C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila.

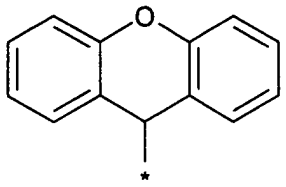
Em uma primeira modalidade G é óxi. Quando G for óxi, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando G for óxi, T é de preferência C(O). Quando G for óxi, E é de preferência CH_2. Quando G for óxi, R3 é de preferência heterociclila. Quando G é óxi a porção tricíclica é de preferência



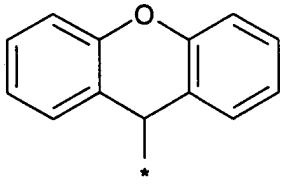
Em uma segunda modalidade, G é imino não-substituído (NH).

Em uma terceira modalidade G é imino substituído (NR4) em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila. Quando G é imino substituído (NR4), R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando G é imino substituído (NR4), T é de preferência C(O). Quando G é substituído imino (NR4), E é de preferência CH_2. Quando G é imino substituído (NR4), R3 é de preferência especificamente acila como definido em (a) a (g), mais preferivelmente um dentre (a), (c), (e), (f) e (g), ou

é C_1-C_4-alquila não-substituída ou substituída. Quando G é imino substituído (NR4) a porção tricíclica é de preferência



Em uma quarta modalidade, G é C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila. Quando G for C(=O)NR4, R_1 está de preferência presente e tal como definido aqui. Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, T é de preferência C(O). Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, E é de preferência CH_2. Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, R3 é de preferência alquil arila, alquil heterociclila, C_1-C_4-alquila. Adicionalmente, quando G for C(=O)NH, R3 é também de preferência C_1-C_4-alquil cicloalquila. Quando G for C(=O)NH ou C(=O)NR4, a porção tricíclica é de preferência



Em uma modalidade, R3 é de preferência arila não-substituída ou substituída, especialmente fenila; ou se G é NH ou NR4, de preferência NH, arilsulfonila não-substituída ou substituída, por exemplo C_1-C_7-alquila-, halo- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila; ou alquiloxicarbonila não-substituída ou substituída, por exemplo C_1-C_7-alcoxicarbonila; ou se G é C(=O)NH ou C(=O)NR4, de preferência C(=O)NH, C_1-C_7-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila.

G é de preferência imino (NH), C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é de preferência C_1-C_4-alquila ou C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_4-alquila.

Em outra possível modalidade preferida, G-R3 é hidrogênio. Porém, preferidos são os compostos da fórmula I em que G-R3 tem um dos significados dados na presente descrição exceto hidrogênio.

Definições preferidas para R

R é selecionado do grupo de porções mencionado para R acima ou, se p = 0, um ou mais, de preferência 1 R pode ter um dos significados dados para R_1 acima.

Definições preferidas para A e D

Na definição de A, CH_2O, $CH_2S(O)_{0-2}$, CH_2NH, C(=O)NH ou SO_2NH inclui ambas as orientações da porção respectiva, que é também, a orientação invertida (como OCH_2, $S(O)_{0-2}CH_2$, $NHCH_2$, NHC(=O) ou $NHSO_2$, respectivamente), mas apenas uma destas orientações se encontradas em cada molécula ou composto único de fórmula I.

Na definição de D, CH=C*, CH_2CH*, *$CHS(O)_{0-2}$, CH_2N*, *CHNH, C(=O)N* ou SO_2N* inclui ambas possíveis orientações da porção respectiva, que é, também a orientação invertida (como *C=CH, *$CHCH_2$, $S(O)_{0-2}C$*H, *NCH_2, NHCH*, *NC(=O) ou *NSO_2, respectivamente), mas apenas uma destas orientações se encontradas em cada molécula ou composto único de fórmula I. O asterisco indica a posição da ligação para E.

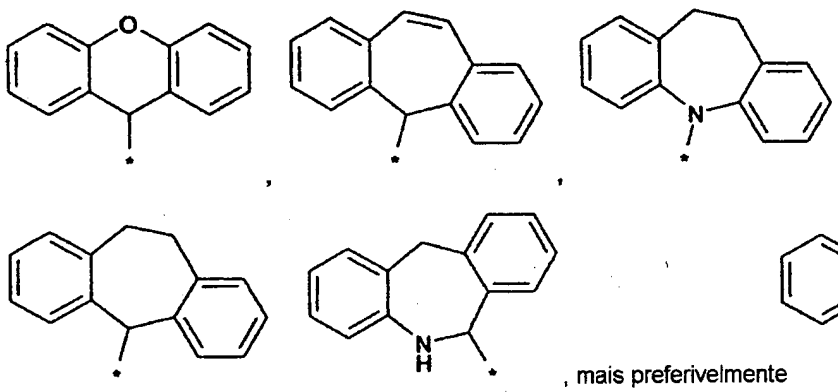
Onde um substituinte Rx está presente em A, este é selecionado de C_1-C_7-alquila#, hidróxi-C_1-C_7-alquila#, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila#, hidróxi(#), halo, C_1-C_7-alcóxi(#), halo-C_1-C_7-alquila#, amino(#), N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino(#), C_1-C_4-alcoxicarbonila#, C_3-C_7-cicloalquila# ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila#, onde especialmente apenas as porções marcadas com # podem ser ligadas a um nitrogênio, aquelas marcadas com (#) com preferência inferior.

A é de preferência O, CH_2 (metileno) ou CH_2CH_2 (etileno), mais de preferência O.

D é de preferência CH, CR_1, N, CH=C ou NHCH, mais preferivelmente CH ou CR_1.

Mais de preferência, pelo menos um heteroátomo selecionado de O, S ou N está presente no anel central com A e D na fórmula I, ou este anel central tem pelo menos sete membros de anel.

Exemplos preferidos dos anéis formados por A e D são:



, mais preferivelmente

Definições preferidas de E e T

E é de preferência metileno, etileno, hidroxitrimetileno (especialmente 2-hidróxi-trimetileno) ou carbonila; de preferência, se E for metileno, etileno ou hidroxitrimetileno, em seguida T é metileno ou carbonila; ou se T é metileno, então E é carbonila, metileno, etileno ou hidroxitrimetileno. Mais preferivelmente, E é metileno.

T é de preferência metileno ou carbonila, mais preferivelmente carbonila.

Definições preferidas de m, n e p

Cada um dentre m, n e p é de preferência 0 ou 1, mais preferivelmente ou m é 0 (zero) e n é 1 ou n é 1 e m é 0 (zero). Em uma modalidade preferida ambos n e m são 0. De preferência p é 0 ou 1 mais preferivelmente 1.

Em todas as definições acima a pessoa versada na técnica, sem experimentação ou considerações indevidas, será capaz de reconhecer quais são relevantes (por exemplo aquelas que são suficientemente estáveis para a fabricação de produtos farmacêuticos, por exemplo tendo uma meia-vida de mais de 30 segundos ou formam equilíbrios tautoméricos estáveis) e desse modo são de preferência abrangidos pelas reivindicações presentes e que somente ligações e substituições quimicamente possíveis (por exemplo no caso de ligações duplas ou triplas, grupos amino ou hidróxi transportado hidrogênio e similares) são abrangidas, assim como formas tautoméricas onde presentes. Por exemplo, de preferência, por razões de estabilidade ou viabilidade química, em -G-R3 G e a ligação de átomo como parte de R3 não são simultaneamente óxi mais óxi, tio mais óxi, óxi mais tio ou tio mais tio.

Os substituintes ligante-se por meio de um O ou S que faz parte deles de preferência não são ligados a nitrogênio por exemplo nos anéis.

Sais são especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I. Eles podem ser formados onde grupos de formação de sal, tais como grupos acídicos ou básicos, estão presentes os quais podem existir em forma dissociada pelo menos parcialmente, por exemplo em uma faixa de pH de 4 a 10 em soluções aquosas, ou podem ser isolados na forma sólida, especialmente cristalina.

Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição ácidos, de preferência com ácidos orgânicos ou inorgânicos, de compostos de fórmula I com um átomo de nitrogênio básico (por exemplo imino ou amino), especialmente sais farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo ácidos halogenos, tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo ácidos carboxílicos, fosfônicos, sulfônicos ou sulfâmico, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tal como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido benzoico, ácido metano- ou etano-sulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 1,5-naftaleno-dissulfônico, ácido N-cicloexilsulfâmico, ácido- N-metil-, N-etil- ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos protônicos orgânicos, tal como ácido ascórbico.

Na presença de radicais negativamente carregados, tais como sais de carbóxi ou sulfo, podem ser também formados com bases, por exemplo sais de metal ou amônio, tais como sais de metal de álcali ou metal alcalino terroso, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de amônio com amônio ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo bases de trietilamina ou tri(2-hidroxietil)amina, ou heterocíclica, por exemplo N-etil-piperidina ou N,N'-dimetilpiperazina.

Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na

mesma molécula, um composto de fórmula I pode também formar sais internos.

Para propósitos de isolamento ou purificação é também possível empregar sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, somente sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (onde aplicável compreendido em preparações farmacêuticas), e estes são por conseguinte preferidos.

Devido à relação íntima entre os compostos em forma livre e na forma de seus sais, inclusive aqueles sais que podem ser empregados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos compostos ou sais destes, qualquer referência a "compostos", "materiais de partida" e "intermediários" aqui anteriormente e daqui em diante, especialmente ao(s) composto(s) da fórmula I, deve ser entendida como referência também a um ou mais sais destes ou uma mistura de um composto livre correspondente e um ou mais sais deste, cada um dos quais é pretendido para incluir também qualquer solvato, precursor metabólico tal como éster ou amida do composto de fórmula I, ou sal de qualquer um ou mais destes, quando adequado e conveniente e se não explicitamente mencionado de outra forma. Diferentes formas de cristais podem ser obteníveis e por conseguinte estão também incluídas.

Onde a forma plural é empregada para compostos, materiais de partida, intermediários, sais, preparações farmacêuticas, doenças, distúrbios e similares, esta é pretendida para significar um (preferido) ou mais composto(s), sal(is), preparação(ões) farmacêutica(s), doença(s), distúrbio(s) isolados ou similares, onde o singular ou o artigo indefinido ("um", "uma") é empregado, este é pretendido para incluir o plural ou de preferência o singular.

Os compostos da presente invenção possuem um ou mais ou se G-R3 é outro diferente de hidrogênio dois ou mais centros assimétricos, dependendo da escolha dos substituintes. As configurações absolutas preferidas são tais como indicadas aqui especificamente. Entretanto,

quaisquer possíveis diastereoisômeros isolados ou puros, enantiômeros e enantiômeros geométricos, e misturas destes, por exemplo, racematos, são abrangidos pela presente invenção.

Tal como descrito aqui acima, a presente invenção fornece derivados de piperidina 3,5-substituída de fórmula I, estes compostos para uso no tratamento (profilático e/ou terapêutico) de uma doença (= condição, distúrbio) em um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, de preferência de uma doença dependente da atividade de renina (especialmente inadequada), uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I, métodos para preparação do referido composto ou preparação farmacêutica, e métodos de tratamento de condições dependentes da atividade de renina (especialmente inadequada) por administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I, ou uma composição farmacêutica deste.

Atividade de renina "inadequada" de preferência refere-se a um estado de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, onde a renina apresenta uma atividade de renina que é muito elevada na determinada situação (por exemplo devido a uma ou mais dentre desregulação, superexpressão por exemplo devido à amplificação de gene ou recombinação de cromossoma ou infecção por micro-organismos tais como vírus que expressam um gene anormal, atividade anormal por exemplo conduzindo a uma especificidade de substrato errônea ou uma renina hiperativa por exemplo produzida em quantidades normais, atividade muito baixa de trilhas de remoção de produto de atividade de renina, alta concentração de substrato e/ou similares conduz a ou sustenta uma doença ou distúrbio dependente de renina como mencionado acima e abaixo, por exemplo por atividade de renina muito elevada. Tal atividade de renina inadequada pode, por exemplo, compreender uma atividade mais elevada do que o normal, ou também uma atividade na faixa normal ou até mesmo abaixo do normal que, entretanto, devido a processos precedentes, paralelos e ou subsequentes, por exemplo sinalização, efeito regulador sobre outros processos, concentração de substrato ou produto mais elevado e similares,

conduz a sustento ou manutenção direta ou indireta de uma doença ou distúrbio, e/ou uma atividade que sustenta a erupção e/ou presença de uma doença ou distúrbio de qualquer outra maneira. A atividade inadequada de renina pode ou pode não ser dependente de outros mecanismos paralelos suportando distúrbio ou doença, e/ou o efeito profilático ou terapêutico pode ou não pode incluir outros mecanismos além da inibição de renina. Por conseguinte "dependente" deve ser interpretado como "dependente entre outros" (especialmente em casos onde uma doença ou distúrbio é realmente dependente exclusivamente somente da renina) de preferência como "dependente principalmente", mais preferivelmente como "dependente essencialmente apenas". Uma doença dependente de atividade (especialmente inadequada) de renina também pode ser exatamente definida como uma que responde a modulação de atividade de renina, especialmente respondendo de um modo benéfico (por exemplo redução da pressão sanguínea e/ou melhora dos sintomas associados com qualquer uma ou mais das outras doenças mencionadas aqui) em caso de inibição de renina.

Onde uma doença ou distúrbio dependendo de atividade inadequada de uma renina é mencionada (tal como na definição de "uso" no parágrafo seguinte) e também especialmente onde um composto da fórmula I é mencionado para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico que é de preferência o tratamento de uma doença ou distúrbio dependente da atividade de renina inadequada, isto refere-se de preferência a qualquer uma ou mais doenças ou distúrbios que dependem de atividade inadequada de renina natural (especialmente humana) e/ou uma ou mais formas alteradas, alélicas ou mutadas desta.

Onde subsequentemente ou acima o termo "uso" é mencionado (como verbo ou substantivo) (relativo ao uso de um composto da fórmula I ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um método de uso deste), este (se não indicado diferentemente ou for interpretado diferentemente no contexto) inclui qualquer uma ou mais das seguintes modalidades da invenção, respectivamente (se não estabelecido de outra

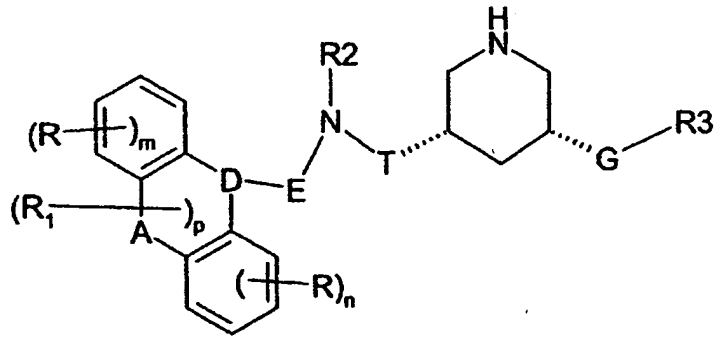
forma): o uso no tratamento de uma doença ou distúrbio que depende da atividade (especialmente inadequada) de renina, o uso para a produção de composições farmacêuticas para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio que dependem da atividade (especialmente inadequada) de renina; um método de uso de um ou mais compostos da fórmula I no tratamento de uma doença ou distúrbio que dependem da atividade (especialmente inadequada) de renina; uma preparação farmacêutica compreendendo um ou mais compostos da fórmula I para o tratamento de uma doença ou distúrbio que dependem da atividade (especialmente inadequada) de renina; e um ou mais compostos da fórmula I para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio em um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, de preferência uma doença que depende da atividade (especialmente inadequada) de renina; quando adequado e conveniente, se não estabelecido de outra forma.

Os termos "tratar", "tratamento" ou "terapia" referem-se ao tratamento profilático (por exemplo retardando ou prevenindo o início de uma doença ou distúrbio) ou de preferência terapêutico (incluindo mas não limitado a preventivo, retardamento de início e/ou progressão, paliativo, cura, alívio de sintoma, redução de sintoma, melhora da condição do paciente, modulação de renina e/ou inibição de renina) da(s) referida(s) doença(s) ou distúrbio(s), especialmente das uma ou mais doenças ou distúrbios mencionados acima ou abaixo.

Modalidades preferidas de acordo com a invenção

Os grupos de modalidades preferidas da invenção mencionadas abaixo não devem ser consideradas como exclusivas, particularmente, por exemplo, a fim de substituir expressões gerais ou símbolos com definições mais específicas, partes desses grupos de compostos podem ser intercambiados ou cambiados empregando-se as definições dadas acima, ou omitidos, quando adequado, e cada uma das definições mais específicas, independente de quaisquer outras, pode ser introduzidas independentemente de ou junto com uma ou mais outras definições mais específicas para outras expressões ou símbolos mais gerais.

Particularmente preferido é um composto da fórmula I com uma configuração dada na fórmula IA seguinte:



em que R_1, R2, R3, R, A, D, E, T, G, m, n e p são como definido para um composto da fórmula I, de preferência como determinado sob as modalidades preferidas de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Preferido é um composto da fórmula I em que

R_1 se presente (presente se p = 1) é de preferência um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenila - ou naftil-C_1-C_7-alquila;

ou é C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftilóxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro,

amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila em que fenila é não-substituída ou substituída por halo;

R3 é arila não-substituída ou substituída, especialmente fenila, não-substituída ou substituída C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila, alquila, especialmente C_1-C_7-alquila, ou, se G é o NH, é não-substituída ou substituída arilsulfonila, por exemplo (C_1-C_7-alquil)- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila, ou alcoxicarbonila, especialmente C_1-C_7-alquiloxicarbonila;

R é C_1-C_4-alquila, halo-C_1-C_4-alquila, hidróxi, C_1-C_4-alcóxi, amino, N-mono- ou e/ou de N,N-di-(C_1-C_4-alquila alcanoil)-amino, carbamoíla, sulfamoíla, ciano ou especialmente halo; ou, se p é zero, um R se presente pode ser R_1 tal como definido acima;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2 onde em cada caso um H é não-substituído ou pode ser substituído por uma porção onde em cada caso H é

não-substituído (preferido) ou um H pode ser substituído por uma porção Rx selecionada de C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi, halo, C_1-C_4-alcóxi, halo-C_1-C_4-alquila, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino, C_1-C_4-alcoxicarbonila, C_3-C_7-cicloalquila ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não-substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila;

ou G-R3 junto é hidrogênio;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Mais preferido é um composto da fórmula I, em que

R_1 se presente (presente se p = 1) é C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila; onde se presente R_1 é de preferência ligado como mostrado na fórmula I* acima;

R2 é hidrogênio ou C_1-C_7-alquila;

R3 é C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila, especialmente cicloexilmetila, C_1-C_7-alquila, especialmente metila, ou, se G for NH, é (C_1-C_7-alquil)- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila ou C_1-C_7-alcoxicarbonila;

R é halo, especialmente cloro;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não-substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído

por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

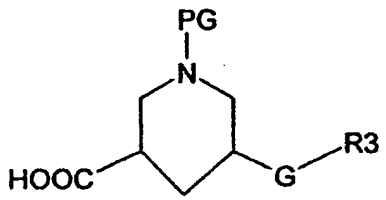
Um grupo preferido diferente de compostos da fórmula I refere-se a um análogo dos compostos descritos no parágrafo imediatamente precedente em que R_1, R2, R, A, D, E, T, n, m e p são tais como definidos lá mas G-R3 é hidrogênio, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Modalidades particulares da invenção, especialmente dos compostos da fórmula I e/ou sais destes, são fornecidas nos Exemplos - a invenção por conseguinte, em uma modalidade muito preferida, refere-se a um composto da fórmula I, ou um sal deste, selecionado dos compostos dados nos Exemplos, assim como o uso deste.

Processo de produção

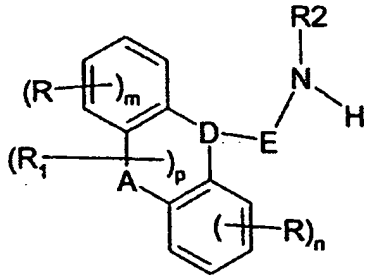
Um composto de fórmula I, ou um sal deste, é preparado analogamente a métodos que, para outros compostos, é em princípio conhecido na técnica, de forma que para os novos compostos da fórmula I o processo é pelo menos novo como processo por analogia, especialmente como descrito ou em analogia para métodos descritos aqui nos Exemplos ilustrativos, ou modificações destes, de preferência em geral por

(A) reação de um ácido carbônico da fórmula II,



(II)

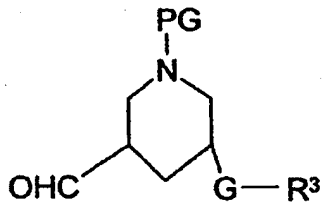
ou um derivado reativo deste, em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com uma amina da fórmula III,



(III)

em que R_1, R2, R, A, D, E, n, m e p são tais como definidos para um composto da fórmula I; ou

(B) para a síntese de um composto da fórmula I em que T é metileno e R_1, R2, R3, R, A, D, E, G, m, n e p têm os significados dados acima ou abaixo para um composto da fórmula I, reação de um aldeído da fórmula IV,

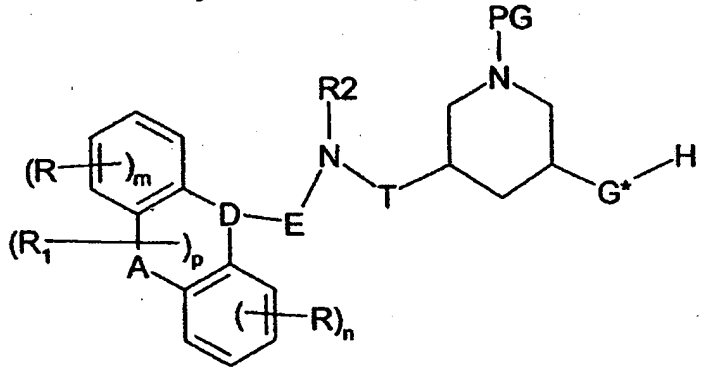


(IV)

em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com um composto de amino da fórmula III tal como definido acima sob condições para aminação redutiva;

ou

(C) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é imino, oxo ou tio, reação de um composto da fórmula V,



(V)

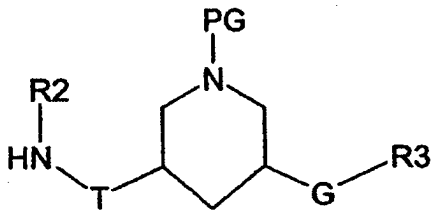
em que R_1, R2, R, A, D, E, T, n, m e p são como definido para um composto da fórmula I, G* é imino, óxi ou tio e PG é um grupo de proteção,

especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com um composto da fórmula VI,

R3-LG (VI)

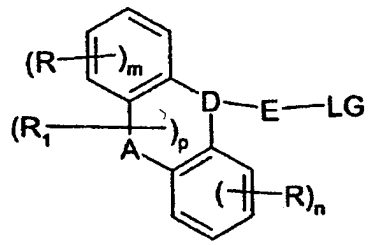
em que R3 é como definido para um composto da fórmula I e LG é um grupo de partida, ou

(D) reação de um composto da fórmula VII,



(VII)

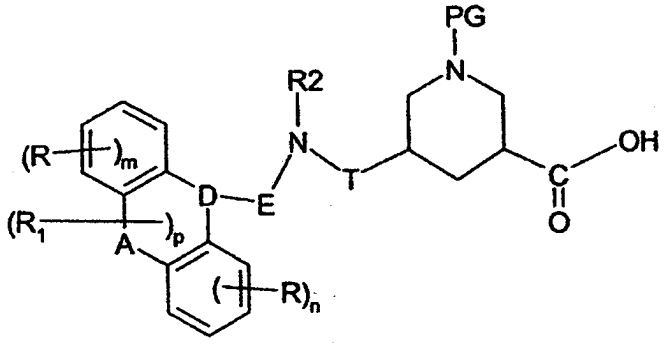
em que R2, R3, G e T são como definido para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, com um composto da fórmula VIII,



(VIII)

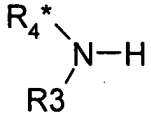
em que R_1, R, A, D, E, m, n e p são como definido para um composto da fórmula I e LG é um grupo de partida; ou

(E) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é C(=O)NR4 ou C(=O)NH e T é carbóxi, reação de um composto da fórmula IX,



(IX)

em que R_1, R2, R, A, D, E, T, m, n e p são como definidas para um composto da fórmula I, com uma amina da fórmula X,



em que R_4^* é hidrogênio ou R4 como definido para um composto da fórmula I aqui acima ou aqui abaixo e R3 é tal como definido para um composto da fórmula I aqui acima ou aqui abaixo;

e, se desejado, subsequente a qualquer uma ou mais das variantes de processo mencionadas acima conversão de um composto obtenível da fórmula I ou uma forma protegida deste em um composto diferente da fórmula I, conversão de um sal de um composto obtenível de fórmula I no composto livre ou um sal diferente, conversão de um composto livre obtenível de fórmula I em um sal deste, e/ou separação de uma mistura obtenível de isômeros de um composto de fórmula I em isômeros individuais; onde em qualquer um dos materiais de partida (especialmente das fórmulas II a IV), além dos grupos de proteção específicos mencionados, outros grupos de proteção podem estar presentes, e quaisquer grupos de proteção são removidos em uma fase adequada a fim de obter-se um composto correspondente da fórmula I, ou um sal deste.

Condições de Reação preferidas

As condições de reação preferidas para as reações mencionadas acima, assim como para as transformações e conversões, são como segue (ou análogas aos métodos empregados nos Exemplos ou como descritas nestes):

A reação em (A) entre um ácido da fórmula II, ou um derivado reativo deste, e um composto de amino da fórmula III de preferência ocorre sob condições de condensação costumeiras, onde entre os possíveis derivados reativos de um ácido da fórmula II, ésteres reativos (como o hidroxibenzotriazol (HOBT), pentafluorofenila, 4-nitrofenila ou éster de N-hidroxissucinimida), halogenetos de ácido (tal como o cloreto ácido ou brometo) ou anidridos reativos (tal como anidridos misturados com ácidos alcanoicos inferiores ou anidridos simétricos) são preferidos. Derivados de

ácido carbônico reativos podem também e de preferência ser formados *in situ*. A reação é realizada por dissolução dos compostos de fórmulas II e III em um solvente adequado, por exemplo um hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona ou acetonitrila, ou uma mistura de dois ou mais tais solventes, e pela adição de uma base adequada, por exemplo trietilamina, di-isopropiletilamina (DIEA) ou N-metilmorfolina e, se o derivado reativo do ácido da fórmula II é formado *in situ*, um agente de acoplamento adequado que forma um derivado reativo do ácido carbônico de fórmula III *in situ*, por exemplo dicicloexilcarbodi-imida/1-hidroxibenzotriazol (DCC/HOBT); cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCl); tetrafluoroborato de O-(1,2-di-hidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TPTU); tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU); (benzotriazol-1-ilóxi)-tripirrolidinofosfônio-hexafluorofosfato (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, cloridrato/hidroxibenzo-triazol de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida ou/1-hidróxi-7-azabenzotriazol de (EDC/HOBT ou EDC/HOAt) ou HOAt sozinho, ou com (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina. Para revisão de alguns outros possíveis agentes de acoplamento, veja por exemplo Klauser; Bodansky, *Síntese* **1972**, 453-463. A mistura de reação é agitada de preferência a uma temperatura de entre aproximadamente -20 e 50°C, especialmente entre 0°C e 30°C, por exemplo à temperatura ambiente. A reação é de preferência realizada sob um gaz inerte, por exemplo nitrogênio ou argônio.

A fim de obter-se um composto da fórmula I se nenhuma conversão adicional é desejada, a remoção subsequente de um grupo de proteção, por exemplo PG, tal como terc-butoxicarbonila, benzila, 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila ou 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonila, acontece sob condições padrão, veja também a literatura mencionada abaixo sob Condições de Processo Gerais. Por exemplo, *terc*-butoxicarbonila é removido na presença de um ácido, por exemplo um ácido hidroálico, tal como HCl, em um solvente apropriado, por exemplo um éter, tal como dioxano, ou um álcool, por exemplo isopropanol, a temperaturas costumeira,

por exemplo à temperatura ambiente, a remoção de benzila pode ser alcançada por exemplo por reação com etilcloroformiato em um solvente adequado, por exemplo tolueno, a temperaturas elevadas, por exemplo de 80 a 110°C, e remoção subsequente do grupo de etoxicarbonila resultante por hidrólise na presença de uma base, por exemplo um hidróxido de metal de álcali, tal como hidróxido de potássio, em um solvente apropriado, por exemplo em um álcool, tal como etanol, a temperaturas elevadas, por exemplo de 80 a 120°C, ou por remoção por meio de trifluoroacetato de trimetilsilila em uma base de nitrogênio terciária, tal como 2,6-lutidina, na presença de um solvente apropriado, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo cloreto de metileno, a remoção de 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonila pode ser alcançada, por exemplo, por reação com um fluoreto de tetra-alquilamônio inferior, tal como tetraetilamôniofluoreto, em um solvente apropriado ou mistura de solvente, por exemplo um hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno, e/ou uma nitrila, tal como acetonitrila, de preferência a temperaturas elevadas, por exemplo sob condições de refluxo, e a remoção de um grupo de proteção 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila pode ser alcançada na presença de uma amina secundária, especialmente piperidina, em um solvente apropriado, por exemplo uns hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, a temperaturas preferida entre 0 e 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente.

A reação em (B) entre um aldeído da fórmula IV com um composto amino da fórmula III de preferência ocorrem sob condições costumeiras para aminação redutiva, por exemplo na presença de um agente de redução apropriada (por exemplo hidrogenação), tal como hidrogênio na presença de um catalisador ou um hidreto complexo, por exemplo triacetoxiboroidreto de sódio ou cianoboroidreto de sódio, em um solvente apropriado, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo cloreto de metileno ou 1,2,-dicloroetano, e opcionalmente, um ácido carbônico, por exemplo ácido acético, a temperaturas preferidas entre -10°C e 50°C, por exemplo de 0°C a temperatura ambiente; onde sem conversão

adicional a remoção subsequente dos grupos de proteção é requerida, isto ocorre por exemplo tal como descrito acima sob (A) ou como abaixo sob de "Condições de Processo Generais".

A reação em (C) acima ou, se R3 for acila, especialmente com um grupo de carbonila ou sulfonila, acontece tal como descrito em (A) acima sob condições de condensação para a reação de ácidos carbônicos, especialmente onde o grupo de partida LG é introduzido *in situ*, ou se R3 é acila ou tem qualquer outro significado dado para R3 em um composto da fórmula I e o grupo de partida LG é de preferência selecionado de halo, por exemplo cloro, de aril-sulfonilóxi não-substituído ou substituído, tal como toluolsulfonilóxi, de alquilsulfonilóxi não-substituído ou substituído, tal como metilsulfonilóxi ou trifluorometilsulfonilóxi, e (se R3 é acila) C_1-C_7-alcanoilóxi, por exemplo acetilóxi, na presença de uma base, tal como um sal de metal de álcali de um ácido mais fraco, por exemplo um carbonato de metal álcali e/ou um hidrogenocarbonato de metal de álcali, tal como carbonato de sódio ou potássio e/ou hidrogenocarbonato de potássio sódio ou ($NaHCO_3$ ou $KHCO_3$) em um solvente apropriado, por exemplo dioxano e ou H_2O, a temperaturas preferidas entre -20 e -50°C, por exemplo a -5 a 30°C.

A reação em (D), se E for carbonila, de preferência acontece sob condições tal como descrito em (A) acima, especialmente onde o grupo de partida LG é introduzido *in situ*, a substituição de um grupo OH presente em vez do LG em um material de partida da fórmula VIII; ou sob condições análogas a aqueles descritos em (C) acima. Se E for metileno, então LG é de preferência selecionado de halo, por exemplo cloro, de aril-sulfonilóxi não-substituído ou substituído, tal como toluolsulfonilóxi, e de alquilsulfonilóxi não-substituído ou substituído, tal como metilsulfonilóxi ou trifluorometilsulfonilóxi, e a reação pode, por exemplo, ocorrer na presença de uma base, tal como um sal de metal de álcali de um ácido mais fraco, por exemplo um carbonato de metal de álcali e/ou um hidrogenocarbonato de metal de álcali, tal como um carbonato de sódio ou potássio e/ou hidrogenocarbonato de potássio ou sódio ($NahCO_3$ ou $KHCO_3$) em um solvente apropriado, por exemplo dioxana e/ou H_2O, a temperaturas

preferida entre -20 e 50°C, por exemplo a -5 a 30°C.

A reação em (E) de preferência ocorre sob condições correspondendo a aquelas mencionadas em variante de processo (A) acima.

Reações e Conversões Opcionais

Compostos da fórmula I, ou formas protegidas destes diretamente obtidos de acordo com qualquer um dos procedimentos precedentes ou após introdução de grupos de proteção novamente, que são incluídos subsequentemente como materiais de partida para conversões também mesmo se não mencionado especificamente, podem ser convertidos em compostos diferentes da fórmula I de acordo com procedimentos conhecidos, onde requerido após remoção de grupo de proteção.

Onde R2 é hidrogênio em um composto da fórmula I, isto pode ser convertido no composto correspondente em que R2 tem um significado diferente de hidrogênio dado para compostos da fórmula I por reação com um composto da fórmula XI,

$$R2^*\text{-}Q \qquad (XI)$$

em que $R2^*$ é definido como R2 em um composto da fórmula I diferente de hidrogênio e Q é um grupo de partida (por exemplo como definido para LG em reações (C) e (D) acima), ou quando Q é -CHO (de forma que o composto da fórmula XI é um aldeído) e em seguida $R2^*$ é a porção complementar para uma porção R2 que inclui um grupo de metileno (resultando em um grupo R2 da fórmula $R2^*\text{-}CH_2\text{-}$) por exemplo sob condições de reação como seguem: a aminação redutiva ocorre de preferência sob condições costumeiras para aminação redutiva, por exemplo na presença de um agente de hidrogenação apropriado, tal como hidrogênio na presença de um catalisador ou um hidreto complexo, por exemplo triacetoxiboroidreto de sódio ou cianoboridreto de sódio, em um solvente apropriado, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo cloreto de metileno ou 1,2,-dicloroetano, e opcionalmente um ácido carbônico, por exemplo ácido acético, a temperaturas preferidas entre -10°C e 50°C, por

exemplo de 0°C a temperatura ambiente.

Substituintes de hidróxi, por exemplo como substituintes de arila em alquila substituída por arila R2, R3 ou em outros substituintes de arila, podem ser transformados em alcóxi não-substituído ou substituído, por exemplo por reação de alquilação com correspondente alquil-halogeneto não-substituído ou substituído, por exemplo iodeto, na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio, em um solvente apropriado, por exemplo N,N-dimetilformamida, por exemplo a temperaturas preferidas entre 0 e 50°C.

Substituintes de carbóxi podem ser convertidos em carbóxi esterificado através de reação com álcoois correspondentes, por exemplo C_1-C_7-alconóis, ou em carbóxi amidado por reação com aminas correspondente, por exemplo sob condições de condensação análogas a aquelas descritas acima em reação (A).

Substituintes de carbóxi esterificados podem ser convertidos em carbóxi livre por hidrólise, por exemplo na presença de uma base, tal como hidróxido de potássio, em um solvente apropriado, por exemplo tetra-hidrofurano, de preferência a temperaturas elevadas, por exemplo de 50°C à temperatura de refluxo da mistura de reação.

Uma porção -G-R3 em que G é O e R3 é hidrogênio pode ser convertida em amino primeiramente por conversão do -OH em um grupo de partida, por exemplo através de halogenação ou de preferência por reação com um sulfonil-halogeneto orgânico, tal como metilsulfonilcloreto, na presença de uma base de nitrogênio terciária, tal como trietilamina, e na presença de um solvente apropriado, por exemplo diclorometano, de preferência a baixas temperaturas, por exemplo na faixa de -30 a 20°C, seguida através de reação com uma azida de metal de álcali, por exemplo azida de sódio, em um solvente apropriado, tal como diclorometano, na presença de uma base de nitrogênio terciária, por exemplo trietilamina, e de preferência em baixas temperaturas, por exemplo na faixa de -30 a 20°C. Para produzir o grupo de azido correspondente que é em seguida convertido no grupo amino por exemplo por reação com trifenilfosfina em um solvente

apropriado, por exemplo tetra-hidrofurano na presença de água, em temperaturas inferiores de preferência, por exemplo na faixa de -30 a 20°C.

Um grupo -G-R3 em que G é NH e R5 é H (por conseguinte sendo amino) pode ser convertido no grupo correspondente em que G é NH e R3 é acila ou alquila não-substituída ou substituída por alquilação ou acilação. Por exemplo, por exemplo acilação pode ocorrer empregando-se o halogeneto de ácido correspondente (por exemplo o cloreto) na presença de uma base de nitrogênio terciária, tal como trietilamina, em um solvente apropriado, tal como diclorometano, de preferência a temperaturas inferiores, por exemplo na faixa de -30 a 20°C.

Grupos carbonila tais como carbonila E, T ou G podem ser convertidos a metileno correspondente, especialmente através de tratamento com um hidreto complexo, por exemplo dimetilsulfeto de borano, em um solvente apropriado, tal como um éter, por exemplo tetra-hidrofurano, a temperaturas preferidas entre temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura de reação ou a 140 a 150°C.

Em alguns casos, as conversões ocorrem de preferência com compostos da fórmula I na forma protegida; a remoção subsequente do grupo de proteção pode ser obtida tal como descrito acima para a reação (A) e abaixo em "Condições Gerais de Processo", produzindo um composto correspondente da fórmula I.

Sais de compostos de fórmula I tendo pelo menos um grupo de formação de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida de *per se*. Por exemplo, sais de compostos de fórmula I tendo grupos ácidos podem ser formados, por exemplo, por tratamento dos compostos com compostos de metal, tais como sais de metal de álcali de ácidos carboxílicos orgânicos adequados, por exemplo sal de sódio de ácido 2-etil-hexanoico, com compostos de metal de álcali orgânico ou metal alcalino terroso, tais como os correspondentes hidróxidos, carbonatos ou carbonatos de hidrogênio, tais como hidróxido de sódio ou potássio, carbonato ou carbonato de hidrogênio, com os correspondentes compostos de cálcio ou com amônia ou uma amina orgânico adequada, quantidades estequiométricas ou somente um pequeno

excesso do agente de formação de sal de preferência sendo empregado. Sais de adição de ácido de compostos de fórmula I são obtidos de maneira costumeira, por exemplo por tratamento dos compostos com um ácido ou um reagente de permuta de ânion adequado. Sais internos de compostos de fórmula I contendo grupos formação de sal ácido e básico, por exemplo um grupo carbóxi livre e um grupo amino livre, podem ser formados, por exemplo pela neutralização de sais, tais como sais de adição ácidos, para o ponto isoelétrico, por exemplo com bases fracas, ou por tratamento com permutadores de íons.

Um sal de um composto da fórmula I pode ser convertido de maneira costumeira no composto livre; sais de metal e amônio podem ser convertidos, por exemplo, por tratamento com ácidos adequados, e sais de adição de ácido, por exemplo, por tratamento com um agente básico adequado. Em ambos os casos, permutadores de íons adequados podem ser empregados.

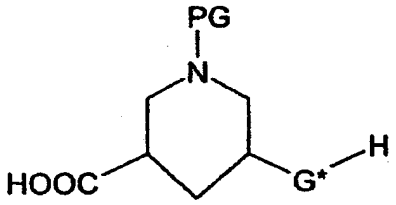
Misturas estereoisoméricas, por exemplo misturas de diastereômeros ou enantiômeros, podem ser separadas em seus correspondentes isômeros de uma maneira conhecida de *per se* por meio de métodos de separação adequados. Misturas diastereoméricas por exemplo podem ser separadas em seus diastereômeros individuais por meio de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta separação pode ocorrer ou ao nível de um dos compostos de partida ou em um composto de fórmula I propriamente dito. Enantiômeros podem ser separados através da formação de sais diastereoméricos, por exemplo por formação de sal com um ácido quiral enantiomericamente puro, ou por meio de cromatografia, por exemplo por meio de HPLC, empregando-se substratos cromatográficos com ligantes quirais.

Intermediários e produtos finais podem ser elaborados e/ou purificados de acordo com métodos padrões, por exemplo empregando-se métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re-) cristalização, e similares.

Materiais de partida

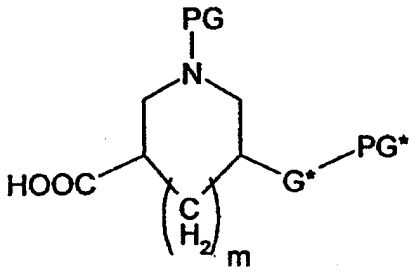
Na descrição subsequente de materiais de partida e intermediários e sua síntese, R_1, R2, R3, R4, R_4*, R, A, D, E, G, G*, T, n, m, p, PG, LG e/ou Q, têm os significados dados acima ou especialmente nos Exemplos para os respectivos materiais de partida ou intermediários, se não indicado diretamente de outra maneira ou pelo contexto. Grupos de proteção, se não especificamente mencionados, podem ser introduzidos e removidos em etapas adequadas a fim de prevenir grupos funcionais, a reação dos quais não é desejada na etapa ou etapas de reação correspondentes, empregando grupos de proteção, métodos para sua introdução e sua remoção são tais como descritos acima ou abaixo, por exemplo nas referências mencionadas em "Condições Gerais de Processo". A pessoa versada na técnica facilmente será capaz de decidir se e quais grupos de proteção são úteis ou requeridos.

Um composto da fórmula II em que G é imino, óxi ou tio e R3 é acila pode, por exemplo, ser preparado por reação de um composto da fórmula XII,



(XII)

em que G* é imino, óxi ou tio, com um composto de acila da fórmula VI tal como definido acima na reação (C) e sob condições de reação tais como mencionadas em (C) acima. O composto da fórmula XII pode ser preparado de um correspondente composto da fórmula XIII,

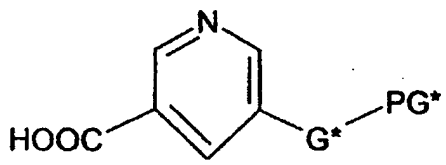


(XI)

em que PG* é um grupo de proteção (que também pode ser uma porção R3 ele próprio que não é então um grupo de proteção assim como sua remoção não é desejada), por exemplo terc-butoxicarbonila, por remoção do grupo de proteção PG* sob condições padrões, por exemplo como descrito acima no processo (A) ou abaixo em "Condições Gerais de Processo".

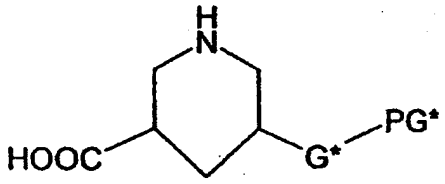
Se PG* não deve ser removido mas é uma porção R3 ele próprio, o composto da fórmula XIII é ele próprio um composto da fórmula II.

Um composto da fórmula XIII pode, por exemplo, ser preparado por redução de um composto de piridina da fórmula XIV,



(XIV)

em que G* e PG* são tais como definidos para um composto da fórmula XIII, na presença de um redutor adequado, especialmente hidrogênio na presença de um catalisador, tal como óxidos de Rh e/ou Pt, por exemplo catalisador de Nihismura (hidrato de óxido de Pt(IV)/óxido de Rh(III)) em um solvente adequado, por exemplo água na presença de hidróxido de amônio, a temperaturas preferidas por exemplo na faixa de 0 a 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente, produzindo um composto da fórmula XV,



(XV)

ou um sal deste, que é em seguida protegido por introdução de um grupo de proteção PG, por exemplo Fmoc, sob condições costumeiras, por exemplo tais como descritas abaixo em "Condições Gerais de Processo", por exemplo por reação de N-Fmoc-sucinimida na presença de uma base, por exemplo hidrogenocarbonato de sódio, em um solvente adequado, por exemplo água e/ou tetra-hidrofurano, desse modo produzindo o correspondente composto da fórmula XIII.

Compostos da fórmula II em que G-R3 é tal como definido para compostos da fórmula I podem ser preparados análogos aos compostos da fórmula XIII partindo de análogos de um composto da fórmula XIV em que em vez de G*-PG* uma porção G-R3 está presente como definido para um composto da fórmula I.

Se desejado ou sinteticamente útil, PG no qualquer um composto da fórmula II (ou no qualquer outro intermediário útil na síntese de um composto da fórmula I de acordo com a invenção onde ele estiver presente) pode ser substituído por um grupo de proteção diferente; por exemplo, Fmoc como PG pode primeiramente ser removido, por exemplo como descrito acima no processo (A), e em seguida ser substituído com Boc, por exemplo empregando-se di-terc-butilcarbonato na presença de uma base, tal como hidrogenocarbonato de potássio, em um solvente adequado, por exemplo dioxano, por exemplo a temperaturas na faixa de 0 a 50°C, tal como em torno da temperatura ambiente; ou benzila pode ser removida através de hidrogenação na presença de um catalisador de metal nobre adequado, por exemplo $Pd(OH)_2$ sobre carvão vegetal, em um solvente adequado, por exemplo um álcool, tal como etanol, e em seguida substituída com Boc por reação do produto como há pouco descrito.

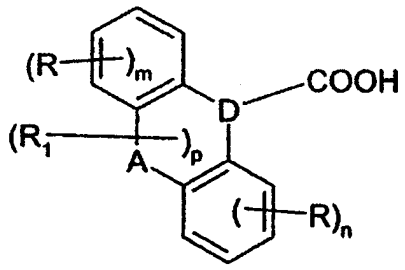
Um composto de aldeído da fórmula IV pode, por exemplo ser preparado de um composto da fórmula II por redução do grupo carbóxi para o grupo formila, por exemplo primeiramente reduzindo-o a um grupo hidroximetila com um hidreto complexo adequado, tal como complexo de dimetilsulfeto de borano, em um solvente adequado, por exemplo THF, a temperaturas mais baixas, por exemplo de -50 a 10°C, e subsequente oxidação do grupo hidroximetila com um oxidante adequado, por exemplo periodinano de Dess-Martin, em um solvente adequado, por exemplo diclorometano, a temperaturas preferidas na faixa de 0 a 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente.

Um composto da fórmula VII pode, por exemplo, ser preparado a partir de um composto da fórmula IV por reação deste com uma amina da fórmula XVI,

$R2\text{-}NH_2$ (XVI)

Sob condições de aminação redutiva, por exemplo análogas àquelas mencionadas na reação (B) acima.

Materiais de partida da fórmula III podem, por exemplo, ser preparados a partir de um composto da fórmula XVII,



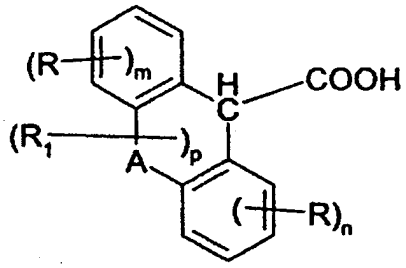
(XVII)

ou um derivado reativo deste, em que R_1, R, A, D, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I, primeiramente por reação deles sob condições de condensação análogas àquelas dadas em (A) acima, onde os derivados reativos do ácido carbônico da fórmula XXVII podem ser dos tipos conforme dados na reação (A) acima e também podem ser fornecidos *in situ* como descrito na reação (A) acima, com um composto da fórmula XVI descrito acima; isto resulta em um composto da fórmula III em que E é carbonila. A fim de obter-se um composto correspondente da fórmula III em que E é metileno, a carbonila pode ser reduzida através de reação com um redutor, por exemplo um hidreto complexo, por exemplo alumínio-hidreto de lítio, de preferência na presença de uma base de Lewis, tal como cloreto de alumínio, em um solvente adequado, tal como cloreto de metileno, a temperaturas preferidas na faixa de -10 a 60°C, ou com complexo de dimetilsulfeto de borano em um solvente adequado, por exemplo THF, a temperaturas elevadas, por exemplo de 100 a 160°C;

onde em vez de um grupo R2 na fórmula XVI um composto correspondente é empregado onde este grupo é substituído com um grupo de proteção, este grupo de proteção pode então ser removido, por exemplo um grupo benzila através de hidrogenação catalítica, por exemplo com hidrogênio na presença de um catalisador de metal nobre, tal como paládio sobre carvão vegetal em

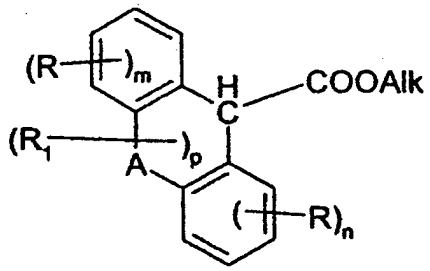
um solvente adequado, tal como um álcool, por exemplo metanol ou etanol, na ausência ou presença de um alcoolato de amônio correspondente, a temperaturas preferidas na faixa de 0 a 80°C, por exemplo de temperatura ambiente a 60°C, desse modo fornecendo um correspondente composto da fórmula III em que R2 é hidrogênio.

Um composto da fórmula XVII, em que D é de preferência CH, E é carbonila e em que R_1 é ligado ao átomo de carbono que se liga a E e que por conseguinte tem a fórmula XVIIA,



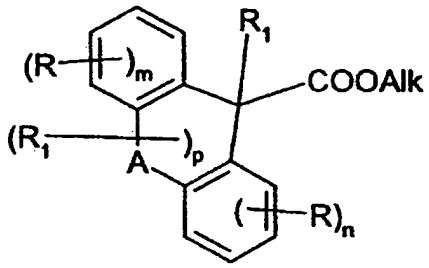
(XVIIA)

pode ser reagido para o éster correspondente da fórmula XVIII,



(XVIII)

em que Alk é alquila não-substituída ou substituída, de preferência C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila, por exemplo por reação na presença ou ausência de carbonato de césio, em um solvente adequado, tal como N,N-di-(metil)-formamida, a temperaturas preferidas na faixa de 0 a 50°C, por exemplo em torno da temperatura ambiente, com o correspondente halogeneto de alquila não-substituído ou substituído, por exemplo Alk-I ou Alk-Br, tal como C_1-C_7-alquil-iodeto, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil-iodeto ou fenil-C_1-C_7-alquil-iodeto, por exemplo a partir de um composto da fórmula XVIII, é então possível obter o composto correspondente da fórmula XIX,

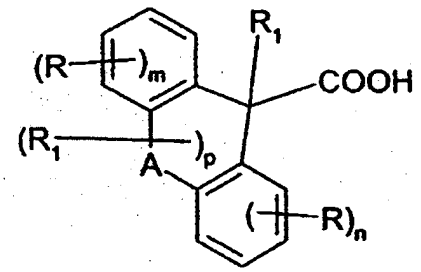


(XIX)

por reação com um composto da fórmula XX,

R_1-Hal (XX)

em que Hal é halogênio, tal como bromo ou iodo, na presença de uma base forte, por exemplo di-isopropilamina de lítio, em um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano e/ou 4-metilfosfotriamida, a baixas temperaturas, por exemplo de -90 a -30°C, por exemplo em torno de 78°C; de um composto da fórmula XIX assim obtido, o Alk pode então ser clivado, por exemplo na presença de um hidróxido de metal de álcali, tal como hidróxido de sódio, em um solvente adequado, por exemplo água, a temperaturas por exemplo entre 20 e 80°C, por exemplo em torno de 60°C. O resultado é um composto da fórmula XVIIB,



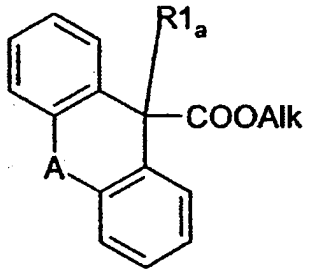
(XVIIB)

que enquadra-se no composto XVII e é por conseguinte um material de partida para um composto correspondente da fórmula III.

Se para a reação descrita acima entre um composto da fórmula XVIII e um composto da fórmula XX em vez de um composto da fórmula XX um composto da fórmula XXI,

$R1_a$-Hal (XXI)

é empregado em que Hal é halogênio, especialmente bromo ou iodo, e $R1_a$ é alquenila, de preferência C_3-C_7-alquenila, com uma ligação dupla de preferência não no carbono ao qual Hal está ligado, sob condições como no caso de um composto da fórmula XX, é possível obter-se um composto da fórmula XXII,



(XXII)

em que $R1_a$ é como há pouco descrito e Alk é definido tal como para a fórmula XX, a porção $R1_a$ pode então ser convertida na correspondente porção de hidroxialquila por reação por exemplo com 9-borabiciclo[3.3.1]nonano, de preferência sob um gás inerte, por exemplo Argônio, em um solvente adequado, por exemplo tetra-hidrofurano, a temperaturas de -10 a 60°C, seguido por adição de H_2O_2 e um hidróxido de metal de álcali, por exemplo hidróxido de sódio; o grupo hidróxi pode em seguida, se desejado, ser convertido em um grupo C_1-C_7-alquilóxi por reação com um C_1-C_7-alquil-halogeneto correspondente, por exemplo iodeto, na presença de uma base forte, tal como hidreto de sódio, em um solvente adequado, por exemplo N,N-di-(metil)-formamida, de preferência a temperaturas de -20 a 30°C, por exemplo em torno de 0°C. Isto e subsequente hidrólise do -COOAlk como descrito para a produção de um composto da fórmula XIXB acima resulta em um composto correspondente da fórmula XVIIB em que R_1 é C_1-C_7-alcóxi-alquila.

Materiais de partida da fórmula VIII podem, por exemplo, ser obtidos por conversão (ou *in situ* ou em uma reação independente) da função de carboxila em um composto da fórmula XVII, por exemplo com um anidrido de ácido correspondente, no composto da fórmula VIII em que E é carbonila ou por redução, por exemplo por redução deste para um grupo hidroximetila com um hidreto complexo adequado, tal como complexo de dimetilsulfeto de borano, em um solvente adequado, por exemplo THF, a

temperaturas mais baixas, por exemplo de -50 a 10°C, no composto de hidroximetila correspondente em que a porção de hidróxi pode em seguida ser substituída com LG de acordo com procedimentos bem conhecidos para produzir um composto correspondente da fórmula VIII em que E é metileno.

Materiais de partida da fórmula IX em que T é carbonila (C(=O)) podem, por exemplo, ser obtidos como mostrado abaixo nos "Exemplos" no Esquema VI sob condições de reação análogas àquelas dadas nos Exemplos respectivos. Os materiais de partida de anidrido de ácido da fórmula XXIII podem, por exemplo, ser obtidos como mostrado no Esquema 7 nos Exemplos e sob as condições de reação para a síntese do composto da fórmula XXIII.

Outros materiais de partida, por exemplo da fórmula VI, IX, X ou XI, sua síntese ou métodos análogos para sua síntese são conhecidos na técnica, eles estão comercialmente disponíveis, e/ou podem ser encontrados em ou derivados dos Exemplos.

Condições Gerais de Processo

O seguinte aplica-se em geral a todos os processos mencionado aqui anteriormente e daqui em diante, enquanto as condições de reação especificamente mencionadas acima ou abaixo são preferidas:

Em qualquer uma das reações mencionadas aqui anteriormente e daqui em diante, grupos de proteção podem ser empregados onde adequados ou desejados, mesmo que isto seja mencionado especificamente, para proteger grupos funcionais os quais não se pretende que tomem parte em uma determinada reação, e eles podem ser introduzidos e/ou removidos em fases adequadas ou desejadas. Reações compreendendo o uso de grupos de proteção são por esse motivo incluídas como possíveis onde quer que sejam descritas reações sem menção específica de proteção e/ou desproteção nesta especificação.

Dentro do escopo desta descrição somente um grupo facilmente removível que não seja um componente do particular produto final desejado de fórmula I é designado um "grupo de proteção", a menos que o contexto indique de outra forma. A proteção de grupos funcionais através de tais

grupos de proteção, os próprios grupos de proteção, e as reações adequadas para a sua introdução e remoção são descritos por exemplo em trabalhos de referência padrões, tais como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres e Nova Iorque 1973, em T. W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira edição, Wiley, Nova Iorque 1999, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, Londres e Nova Iorque 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic Chemistry*), Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides, Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Uma característica de grupos de proteção é que eles podem ser removidos facilmente (isto é sem a ocorrência de reações secundárias indesejadas) por exemplo através de solvólise, redução, fotólise ou alternativamente sob condições fisiológicas (por exemplo através de clivagem enzimática).

Todas as etapas de processo acima mencionadas podem ser executadas sob condições de reação que são conhecidas por se mesmas, de preferência aquelas especificamente mencionadas, na ausência ou, costumeiramente, na presença de solventes ou diluentes, de preferência solventes ou diluentes que são inertes para os reagentes empregados e os dissolvem, na ausência ou presença de catalisadores, dissolvem agentes de condensação ou neutralização, por exemplo permutadores de íons, tais como permutadores de cátions, por exemplo na forma de H^+, dependendo da natureza da reação dos reagentes a temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo em uma faixa de temperatura de cerca de -100°C a cerca de 190°C, de preferência de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por exemplo a de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C ou a temperatura de refluxo, sob pressão atmosférica ou em um recipiente fechado onde adequado sob pressão, e/ou em uma atmosfera

inerte, por exemplo sob uma atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Os solventes dos quais aqueles solventes que são adequados para qualquer reação particular podem ser selecionados incluem aqueles especificamente mencionados ou, por exemplo, água, ésteres, tais como alquila inferior-alcanoatos inferiores, por exemplo acetato de etila, éteres, tais como éteres alifáticos, por exemplo éter de dietila, ou éteres cíclicos, por exemplo tetra-hidrofurano ou dioxano, hidrocarbonetos aromáticos líquidos, tais como benzeno ou tolueno, álcoois, tais como metanol, etanol ou 1- ou 2-propanol, nitrilas, tais como acetonitrila, hidrocarbonetos halogenados, por exemplo tais como cloreto de metileno ou clorofórmio, amidas de ácido, tais como dimetilformamida ou acetamida de dimetila, bases, tais como bases de nitrogênio heterocíclico, por exemplo piridina ou N-metilpirrolidin-2-ona, anidridos de ácidos carboxílicos, tais como anidridos de ácidos alcanoico inferior, por exemplo anidrido acético, hidrocarbonetos cíclicos, lineares ou ramificados, tais como ciclo-hexano, hexano ou isopentano, ou misturas destes, por exemplo soluções aquosas, a menos que de outra forma indicado na descrição dos processos. Tais misturas de solventes também podem ser empregadas na elaboração, por exemplo através de cromatografia ou partição.

A invenção refere-se também àquelas formas do processo no qual um composto obtenível como intermediário em qualquer fase do processo é empregado como material de partida e as etapas de processo restantes são executadas, ou no qual um material de partida é formado sob as condições de reação ou é empregado na forma de um derivado, por exemplo na forma protegida ou na forma de um sal, ou um composto obtenível pelo processo de acordo com a invenção é produzido sob as condições de processo e processado também *in situ*. No processo da presente invenção esses materiais de partida são de preferência empregados o que resulta em compostos de fórmula I descritos como sendo preferidos. Novos materiais de partida, especialmente aqueles que conduzem à compostos preferidos da fórmula I, também formam uma modalidade preferida de acordo com a invenção. Preferência especial é

dada a condições de reação que são idênticas ou análogas àquelas mencionadas nos Exemplos.

Uso farmacêutico, preparações farmacêuticas e métodos

Tal como descrito acima, os compostos da fórmula I (também ocasionalmente chamados "compostos da invenção" daqui em diante) são inibidores de atividade de renina e, por conseguinte, podem ser empregados para o tratamento de hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intraocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, e similares.

A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto farmacologicamente ativo da fórmula I (ou um sal farmaceuticamente aceitável deste), sozinho ou em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção são aquelas adequadas para administração entérica, tal como oral ou retal, transdérmica e parenteral a mamíferos, inclusive o homem, para inibir atividade de renina, e para o tratamento de condições associadas com atividade de renina (especialmente inadequada). Tais condições incluem hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intraocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou

outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos e similares.

Por conseguinte, os compostos farmacologicamente ativos da invenção podem ser empregados na produção de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz destes em conjunção ou mistura com excipientes ou veículos adequados para aplicação ou entérica ou parenteral. São preferidos comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo junto com:

a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulosa e/ou;

b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicol; para comprimidos também

c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e/ou polivinilpirrolidona; se desejado

d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ou

e) absorventes, corantes, aromatizantes e adoçantes.

Composições injetáveis são de preferência soluções ou suspensões isotônicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparados de emulsões ou suspensões graxas.

As referidas composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes de conservação, estabilização, umectação ou emulsificação, promotores de solução, sais por regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, elas também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de mistura, granulação ou revestimento, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 a 75%, de preferência cerca de 1 a 50%, do ingrediente ativo.

Formulações adequadas para aplicação transdérmica incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção com veículo. Veículos vantajosos incluem solventes farmacologicamente

aceitáveis absorvíveis para ajudar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de apoio, um reservatório contendo o composto opcionalmente, facultativamente com veículos, opcionalmente, uma barreira de controle de taxa para liberar o composto da pele do hospedeiro a uma taxa controlada e predeterminada durante um período prolongado de tempo, e meios para prender o dispositivo à pele.

Consequentemente, a presente invenção fornece composições farmacêuticas tais como descritas acima para o tratamento de condições mediadas por atividade de renina, de preferência, hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intraocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, assim como métodos do uso das mesmas.

As composições farmacêuticas podem conter uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I tal como definido aqui, ou sozinho ou em uma combinação com outro agente terapêutico, por exemplo, cada a um em uma dose terapêutica eficaz como relatado na técnica. Tais agentes terapêuticos incluem:

a) agentes antidiabéticos tais como insulina, derivado de insulina e miméticos; secretagogos de insulina tais como as sulfonilureias, por exemplo, Glipizida, gliburida e Amarila; ligantes de receptor de sulfonilureia insulinotrópicos tais como meglitinidas, por exemplo, nateglinida e repaglinida; ligantes de receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR); inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-1B) tais como PTP-112; inibidores de GSK3 (glicogênio sintase cinase-3) tais como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 e NN-57-05445; ligantes de

RXR tais como GW-0791 e AGN-194204; inibidores de cotranspotador de glicose dependente de sódio tais como T-1095; inibidores de glicogênio fosforilase A tais como BAY R3401; biguanidas tais como metformina; inibidores de alfa-glicosidase tais como acarbose; GLP-1 (peptídeo-1 glucagon-símile), análogos de GLP-1 tais como Exendina-4 e miméticos de GLP-1; e inibidores de DPPIV (dipeptidil peptidase IV) tais como LAF237;

b) agentes hipolipidêmicos tais como inibidores de 3-hidróxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-Coa) redutase, por exemplo, lovastatina, pitavastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e rivastatina; inibidores de esqualeno sintase; ligantes de FXR (receptor X farnesoide) e LXR (recptor de X de fígado); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico e aspirina;

c) agentes antiobesidade tais como orlistate; e

d) agentes anti-hipertensivos, por exemplo, diuréticos de alça tais como ácido etacrínico, furosemida e torsemida; inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE) tais como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril e trandolapril; inibidores da bomba de membrana Na-K-ATPase tais como digoxina; inibidores de endopeptidase neutra (NEP); inibidores de ACE/NEP tais como omapatrilate, sampatrilate e fasidotrila; antagonistas de angiotensina II tais como candesartana, eprosartana, irbesartana, losartana, telmisartana e valsartana, em particular valsartana; bloqueadores de receptor β-adrenérgico tais como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol e timolol; agentes inotrópicos tais como digoxina, dobutamina e milrinona; bloqueadores de canal de cálcio tais como anlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino e verapamil; antagonistas de receptor de aldosterona; e inibidores de aldosterona sintase.

Outros compostos antidiabéticos específicos são descritos por Patel Mona em *Expert Opin Investig Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, nas figuras 1 a 7, os quais estão aqui incorporados por referência. um composto

da presente invenção pode ser administrado ou simultaneamente, antes ou depois do outro ingrediente ativo, ou separadamente pela mesma ou diferente rotina de administração ou juntos na mesma formulação farmacêutica.

A estrutura dos agentes terapêuticos identificada pelo números de códigos, nomes gerais ou comerciais pode ser retirada da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bases de dados, por exemplo, Internacionais de Patentes (por exemplo Publicações Mundiais de IMS). O conteúdo correspondente destas por meio deste incorporado por referência.

Consequentemente, a presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção sozinho ou em combinação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de outro agente terapêutico, de preferência selecionado de antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade ou agentes anti-hipertensivos, mais preferivelmente de antidiabéticos, agentes anti-hipertensivos ou agentes hipolipidêmicos tais como descritos acima.

A presente invenção também refere-se a composições farmacêuticas tais como descritas acima para uso como um medicamento.

A presente invenção também refere-se ao uso de composições farmacêuticas ou combinações tais como descritas acima para a preparação de um medicamento para o tratamento de condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada), de preferência, hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intraocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos, e similares.

Por conseguinte, a presente invenção também se refere a um composto da fórmula I para uso como um medicamento, ao uso de um composto de fórmula I para a preparação de uma composição farmacêutica para o prevenção e/ou tratamento de condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada), e a uma composição farmacêutica para uso em condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada) compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em associação com um diluente ou material veículo farmaceuticamente aceitável por conseguinte.

A presente invenção também fornece um método para o prevenção e/ou tratamento de condições mediadas por atividade de renina (especialmente inadequada) que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, com necessidade de tal tratamento.

Uma dosagem única para um mamífero de cerca de 50 - 70 kg pode conter entre cerca de 1 mg e 1000 mg, vantajosamente entre cerca de 5 - 600 mg do ingrediente ativo. A dosagem terapeuticamente eficaz de composto ativo é dependente das espécie de animal de sangue quente (especialmente mamífero, mais especialmente ser humano), do peso corporal, idade e condição individual, da forma de administração, e do composto envolvido.

De acordo com os antecedentes, a presente invenção também fornece uma combinação terapêutica, por exemplo, um *kit*, *kit* de partes, por exemplo, para uso em qualquer método tal como definido aqui, compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, a ser empregado concomitantemente ou em sequência com pelo menos uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos outro agente terapêutico, de preferência selecionado de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidêmicos, agentes antiobesidade ou agentes anti-hipertensivos. O *kit* pode compreender instruções para sua administração.

Similarmente, a presente invenção fornece um *kit* de partes compreendendo: (i) uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula I de acordo com a invenção; e (ii) uma composição farmacêutica compreendendo um composto selecionado de um antidiabético, um agente hipolipidêmico, um agente antiobesidade, um agente anti-hipertensivo, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, na forma de duas unidades separadas dos componentes (i) a (ii).

Da mesma forma, a presente invenção fornece um método tal como definido acima compreendendo coadministração, por exemplo, concomitantemente ou em sequência, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e pelo menos uma segunda substância de fármaco, a referida segunda substância de fármaco de preferência sendo um antidiabético, agente hipolipidêmico, agente antiobesidade ou um agente anti-hipertensivo, por exemplo, como indicado acima.

De preferência, um composto da invenção é administrado a um mamífero com necessidade deste.

De preferência, um composto da invenção é empregado para o tratamento de uma doença que responde a uma modulação de atividade de renina (especialmente inadequada).

De preferência, a condição associada com atividade de renina (especialmente inadequada) é selecionada de hipertensão, aterosclerose, síndrome coronária instável, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, miocardiopatia pós-infarto, síndrome coronária instável, disfunção diastólica, doença crônica do rim, fibrose hepática, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, doenças dos vasos coronários, restenose em seguida à angioplastia, pressão intraocular elevada, glaucoma, crescimento vascular anormal e/ou hiperaldosteronismo, e/ou outro comprometimento cognitivo, de Alzheimer, demência, estados de ansiedade e distúrbios cognitivos.

Finalmente, a presente invenção provê um método ou uso que compreende administrar um composto de fórmula I em combinação com

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente antidiabético, um agente hipolipidêmico, um agente antiobesidade ou um agente anti-hipertensivo.

Finalmente, a presente invenção provê um método ou uso que compreende administrar um composto de fórmula I na forma de uma composição farmacêutica tal como descrita aqui.

As propriedades acima citadas são demonstráveis em testes *in vitro* e *in vivo* empregando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, coelhos, cachorros, macacos ou órgãos isolados, tecidos e preparações destes. Os referidos compostos podem ser aplicados *in vitro* na forma de soluções, por exemplo, de preferência soluções aquosas, e *in vivo* ou entericamente, parenteralmente, vantajosamente intravenosamente, por exemplo, como uma suspensão ou em solução aquosa. O nível de concentração *in vitro* pode variar entre concentrações de cerca de 10^{-3} molar e 10^{-10} molar. Uma quantidade terapeuticamente eficaz *in vivo* pode variar dependendo da rotina de administração, entre cerca de 0,001 e 500 mg/kg, de preferência entre cerca de 0,1 e 100 mg/kg.

Tal como descrito acima, os compostos da presente invenção têm propriedades de inibição de enzimas. Em particular, eles inibem a ação da enzima natural renina. A renina passa dos rins para o sangue onde ela efetua a clivagem de angiotensinogênio, liberando o decapeptídeo angiotensina I que é em seguida clivado nos pulmões, nos rins e outros órgãos para formar o octapeptídeo angiotensina II. O octapeptídeo aumenta a pressão sanguínea tanto diretamente por vasoconstrição arterial quanto indiretamente liberando das glândulas suprarrenais o hormônio aldosterona de retenção de íon de sódio, acompanhado por um aumento em volume de fluido extracelular cujo aumento pode ser atribuído à ação de angiotensina II. Inibidores da atividade enzimática de renina conduzem a uma redução na formação de angiotensina I, e por conseguinte uma quantidade menor de angiotensina II é produzida. A concentração reduzida deste hormônio de peptídeo ativo é uma causa direta do efeito hipotensivo de inibidores de renina.

A ação de inibidores de renina pode ser demonstrada entre outros experimentalmente por meio de testes *in vitro*, a redução na formação de angiotensina I sendo medida em vários sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto com substrato de renina sintética ou natural).

Entre outros os seguintes testes *in vitro* podem ser empregado:

Renina humana recombinante (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 7,5 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante uma hora à temperatura ambiente em tampão de Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mM e CHAPS a 0,05%. O substrato de peptídeo sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile_His_Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 é adicionado a uma concentração final de 2 µM e o aumento em fluorescência é registrado em um comprimento de onda de excitação de 350 nm e em um comprimento de onda de emissão de 500 nm em um espectrofluorímetro de microplaca. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função da concentração de composto de teste (ensaio de Transferência de Energia de Ressonância de Fluorescência, FRET). Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência podem apresentar valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Alternativamente, renina recombinante humana (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 0,5 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante duas horas a 37°C em tampão de Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mM e CHAPS a 0,05%. O substrato de peptídeo sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile_His_Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 é adicionado a uma concentração final de 4 µM e o aumento em fluorescência é registrado em um comprimento de onda de excitação de 340 nm e em um comprimento de onda de emissão de 485 nm em um espectrofluorímetro de microplaca. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função da concentração de composto de teste (ensaio de Transferência

de Energia de Ressonância de Fluorescência, FRET). Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência podem apresentar valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Em outro ensaio, plasma humano reforçado com renina humana recombinante (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 0,8 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante duas horas a 37°C em Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mM e CHAPS a 0,025% (p/v). O substrato de peptídeo sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] é adicionado a uma concentração final de 2,5 µM. A reação de enzima é interrompida pela adição de um excesso de um inibidor de bloqueio. O produto da reação é separado por eletroforese capilar e quantificado por medição espectrofotométrica a comprimento de onda de 505 nM. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função de concentração do composto teste. Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência podem apresentar valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Em outro ensaio, renina humana recombinante (expressa em células de Ovário de *Hamster* Chinês e purificada empregando-se métodos padrões) em concentração de 0,8 nM é incubada com composto de teste em várias concentrações durante duas horas a 37°C em Tris-HCl a 0,1 M, pH 7,4, contendo NaCl a 0,05 M, EDTA a 0,5 mM e CHAPS a 0,025% (p/v). O substrato de peptídeo sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] é adicionado a uma concentração final de 2,5 µM. A reação de enzima é interrompida pela adição de um excesso de um inibidor de bloqueio. O produto da reação é separado por eletroforese capilar e quantificado por medição espectrofotométrica a comprimento de onda de 505 nM. Os valores de IC_{50} são calculados a partir da porcentagem de inibição da atividade de renina como uma função da concentração do composto teste. Os compostos da fórmula I, neste ensaio, de preferência apresentam valores de IC_{50} na faixa de 1 nM a 15 µM.

Em animais com deficiência em sal, inibidores de renina causam uma redução na pressão sanguínea. A renina humana pode diferir da renina de outras espécies. A fim de testar inibidores de renina humana, primatas, por exemplo, saguis (Callithrix jacchus) podem ser empregados, porque a renina humana e renina de primata são substancialmente homólogas na região enzimaticamente ativa, entre outros e os seguinte em testes *in vivo* podem ser empregados:

Os compostos podem ser testadas *in vivo* em primatas tal como descrito na literatura (veja por exemplo em Schnell CR et al. Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. Am. J. Physiol. 264 (Heart Circ. Physiol. 33). 1993: 1509-1516; ou Schnell CR e outros Measurement of blood pressure and heart rate body temperature, ECG and ativity by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. Proccedings of the fifth FELASA: symposium: Welfare and Science. Eds. BRIGHTON. 1993.

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a invenção sem limitar o escopo desta:

Abreviações

abs.		absoluto
Ac		acetila
aq.		aquoso
Bn		benzila
Boc		terc-butoxicarbonila
Bop-Cl		cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico
Salmoura		solução de cloreto de sódio saturada à temperatura ambiente
NBu		n-butila
Celite	=	Celite® (The Celite Corporation) = auxiliar de filtragem com base em terra diatomácea
c-hexano		ciclo-hexano
DIPEA		N,N-di-isopropil-N-etilamina
dist.		destilado

	DMP	periodinano de Dess-Martin
	eq.	equivalente
	Et	etila
	Fmoc	9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila
5	h	hora(s)
	HCTU	hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio
	HMPA	hexametilfosforoamida
	HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
10	LC-MS	Cromatografia Líquida - Espectroscopia de Massa
	Me	metila
	min	minuto(s)
	MS	Espectroscopia de Massa
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
15	Nucleodur =	Nucleodur® (Macherey & Nagel, Duren, FRG; material de coluna de HPLC baseado em sílica altamente resistente à pressão e ao pH)
	Nucleosil	Nucleosil® (Macherey & Nagel, Duren, FRG; material de coluna de HPLC baseado em sílica-gel)
20	PyBOP	(benzotriazol-1-ilóxi)-tripirrolidinofosfônio-hexafluorofosfato
	Rf	Relação de frentes em TLC
	Rp	fase reversa
	RT	temperatura ambiente
	sat.	saturado
25	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetra-hidrofurano
	TLC	cromatografia em camada fina
	t_R	tempo de retenção

Condições de TLC: valores de Rf para TLC são medidos em placas de TLC de 5 x 10 cm, sílica-gel F_{254}, Merck, Darmstadt, Alemanha.

Condições de HPLC:

Condição A

Coluna: Nucleosil 100-3 C18 HD, 125 x 4,0 mm.

Taxa de fluxo: 1,0 ml/minuto

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrila (0,1/100,v/v)

Gradiente: gradiente linear de 20% de B a 100% de B em 7 minutos

Detecção: UV a 254 nm

Condição B

Coluna: ACQUITY UPLC® BEH C_{18} 1,7 μm, 50 x 2,1 mm.

Taxa de fluxo: 0,5 ml/minuto

Fase móvel: A) TFA/água (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrila (0,1/100,v/v)

Gradiente: gradiente linear de 5% de B a 100% de B em 2 minutos e em seguida 100% de B em um 1 minuto

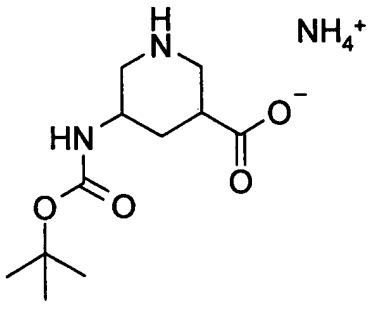
Detecção: UV a 254 nm

As temperaturas são medidas em graus Celsius. A menos que de outra forma indicado, as reações ocorrem em torno da temperatura ambiente.

Nota-se que (se os nomes dos compostos não indicam o contrário ou indicado de outra maneira) fórmulas de intermediários e compostos da fórmula I representam somente um enantiômero ou misturas racêmicas.

Materiais de partida

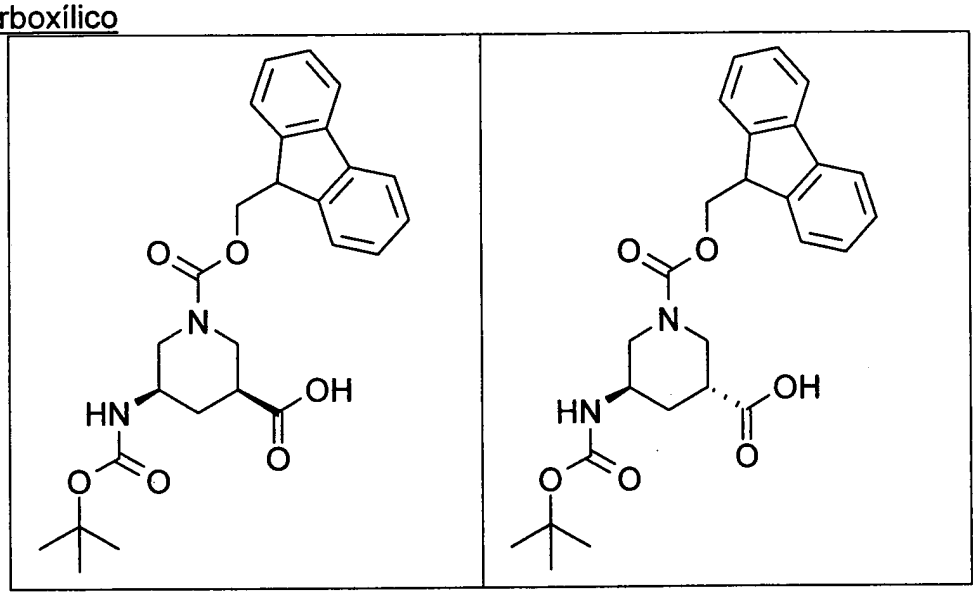
Intermediário 1: 5-*terc*-Butoxicarbonilamino-1-piperidin-3-carboxilato, sal de amônio



Uma mistura de ácido 5-*terc*-butoxicarbonilamino-nicotínico (31,8

g, 0,133 mol), catalisador de Nishimura [Rh(III)óxido/hidrato de Pt(IV)óxido] (6,37 g) em H_2O dest. (445 mL) e solução de NH_4OH a 25% (125 mL) é agitada a temperatura ambiente sob H_2 durante 65 horas. Depois da adição de uma segunda porção de catalisador (6,37 g) a agitação é continuada durante 25 horas. A mistura de reação é filtrada através de Celita e evaporada a vácuo para produzir o composto do título como um pó branco. EM: 245,1 $[M+H]^+$.

Intermediário 2: Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico e éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3R*,5R*)-5-*terc*-Butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico



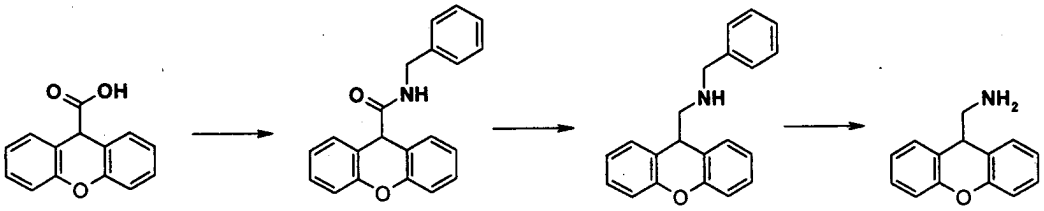
A uma mistura agitada de 5-*terc*-butoxicarbonilamino-1-piperidin-3-carboxilato, sal de amônio (31,76 g, 0,122 mol), $NaHCO_3$ (10,22 g, 0,122 mol), H_2O dist. (145 mL) e THF (290 mL), N-(9-fluorenilmetoxicarbonilóxi)-sucinimida (49,25 g, 0,146 mol) é adicionado em várias porções. A mistura de reação é agitada durante 22 horas a temperatura ambiente e o valor de pH é em seguida ajustado para 6 pela adição de HCl aquoso a 1M. A mistura é diluída com H_2O e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada duas vezes com salmoura, seca (Na_2SO_4) e evaporada. A cristalização do resíduo de acetato de etila /hexano produz éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico como um pó branco. t_R (HPLC, Nucleosil C18, 5 - 100% de

CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA durante 2 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 6,64 minutos. Para MS, uma amostra é tratada com TFA/CH_2Cl_2 durante 10 minutos. EM: 367,0 $[M+H-C_5H_8O_2]^+$

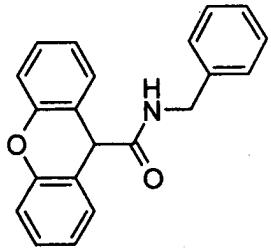
O filtrado compreende aproximadamente uma mistura de 1:1 de cis e isômeros trans. A separação dos isômeros através de HPLC preparativa (Nucleodur C18, 40 - 100% CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 36 minutos) produz, além do (3S*,5R*)-cis-isômero acima descrito, o éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3R*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico de isômero trans como um pó branco. t_R (HPLC, Nucleosil C18, 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA durante 2 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 6,58 minutos

Preparação de aminas:

Esquema A



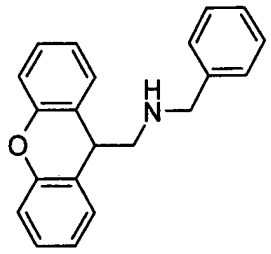
A1) benzilamida de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico



A uma solução de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (10 g, 44,2 mmols) em CH_2Cl_2 (100 mL), 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina (16,4 g, 66 mmols) e depois de 30 minutos benzilamina (19,3 mL, 177 mmols) são adicionados. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é lavada com HCl aquoso a 1N, $NaHCO_3$ aquoso saturado e salmoura. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido. Acetato de etila

é adicionado ao sólido, e a suspensão é agitada durante 30 minutos, filtrada, lavada com acetato de etila e seca sob vácuo durante a noite para produzir o composto do título como um sólido branco. MS (LC-MS): 316 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/AcOEt 1/1) = 0,75.

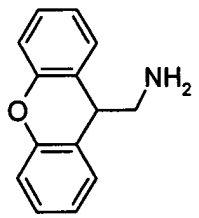
A2) Benzil-(9H-xanten-9-ilmetil)-amina



Tricloreto de alumínio (7,1 g, 53 mmols) é adicionado em porções pequenas a uma suspensão de $LiAlH_4$ (6,7 g, 178 mmols) em THF (30 mL) a 0°C. A mistura é agitada durante 10 minutos a 0°C, antes de uma solução de benzilamida de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (5,6 g, 17,8 mmols) em THF (26 mL) ser adicionada em gotas a 0°C. A mistura é aquecida a 50°C durante 5 horas antes de ser resfriada até a temperatura ambiente e tratada com NaOH aquoso (15%) e filtrada. A massa filtrada é lavada com acetato de etila, e a solução é lavada com $NaHCO_3$ saturado. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2 a CH_2Cl_2/MeOH 98:2) para produzir o composto do título como um óleo amarelo. MS (LC-MS): 302 $[M+H]^+$; TLC, Rf (diclorometano) = 0,39.

A3) Amina A: C-(9H-Xanten-9-il)-metilamina

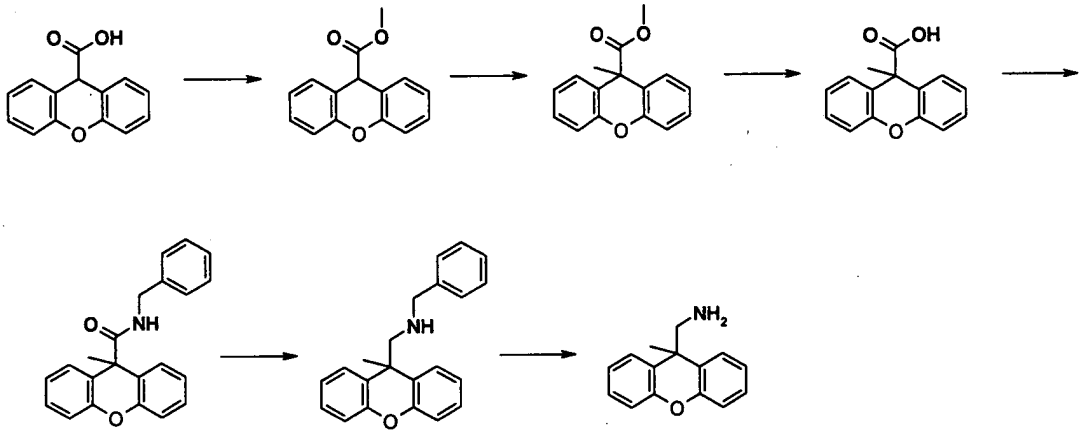
O composto do título é preparado de acordo com o Esquema A



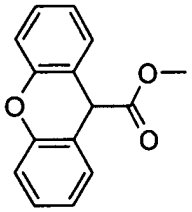
Uma mistura de benzil-(9H-xanten-9-ilmetil)-amina (3,8 g, 12,6 mmols), paládio sobre carvão (1 g, 10%) e etanol (40 ml) é agitada à

pressão atmosférica sob hidrogênio durante a noite. A mistura é filtrada e o solvente evaporado para produzir o composto do título como um óleo amarelo. MS (LC-MS): 212 $[M+H]^+$; TLC, Rf (diclorometano/MeOH 95/5) = 0,23.

Esquema B

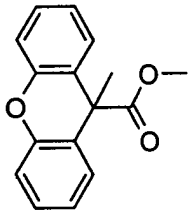


B1) éster de metila de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico



A uma suspensão de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico (20 g, 88,4 mmols) e Cs_2CO_3 (34,5 g, 106 mmols) em dimetil formamida (300 mL), iodeto de metila (8,3 mL, 133 mmols) é adicionado em gotas à temperatura ambiente. A reação é agitada durante uma hora antes de ser extinguida com água e extraída com éter de dietila. A fase orgânica é lavada duas vezes com água e com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir o composto do título como um sólido amarelo. TLC, R_f (hexano/acetato de etila 2/1) = 0,72.

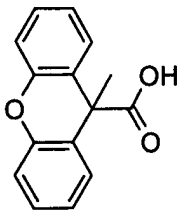
B2) éster de metila de ácido de 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico



Uma solução de éster de metila de ácido 9H-xanteno-9-

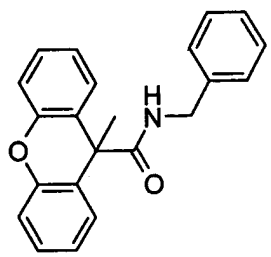
carboxílico (5 g, 20,8 mmols) em THF (15 mL) é adicionada em gotas a -78°C a um solução preparada lentamente de di-isopropilamina de lítio (22 mmols) em THF (103 mL), e a mistura é agitada durante 30 minutos a -78°C. Hexametil fosfotriamida (7,3 mL, 41,6 mmols) é adicionada, e a reação é agitada a -78°C durante 30 minutos. Iodeto de metila é adicionado a -78°C e a reação é agitada a -78°C durante uma hora. A mistura de reação é extinguida com solução de NH_4Cl aquoso saturado e extraída com éter de dietila. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 4:2) para produzir o composto do título como cristais brancos. TLC, R_f (hexano/acetato de etila 4/1) = 0,62.

B3) Ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico



Uma mistura de éster de metila de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol) em dioxano (2 mL) e hidróxido de sódio aquoso (2 M, 2 mL) é agitada durante a noite a 60°C. O solvente é evaporado, em seguida diclorometano e HCl aquoso (1 M) são adicionados. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir o composto do título como um sólido branco que é diretamente empregado e sem caracterização na próxima etapa.

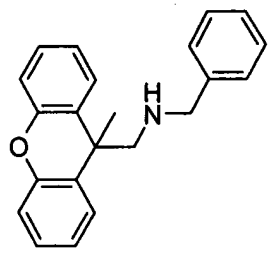
B4) benzilamida de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico



A uma solução de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico (300

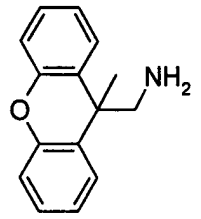
mg, 1,25 mmol) em dimetilformamida (4 mL) a 0°C, PyBOP (975 mg, 1,87 mmol) e depois de 5 minutos uma solução de benzil amina (0,27 ml, 2,5 mmols) em dimetilformamida (1 mL) são adicionados. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite, tratada com solução de $NaHCO_3$ aquosa saturada e é extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 9/1 a 4/1) para produzir o composto do título como um sólido branco. MS (LC-MS): 330 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/acetato de etila 9/1) = 0,16.

B5) Benzil-(9-metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amina



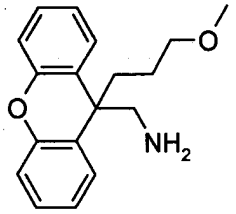
Uma solução de benzilamida de ácido 9-metil-9H-xanteno-9-carboxílico (1,6 g, 4,8 mmols) e complexo de dimetilsulfeto de borano (2 M, 6,1 mL) em THF (20 mL) é aquecida em um forno de microondas a 150°C durante 15 minutos antes de ser extinguida com água à temperatura ambiente. HCl aquoso (1 M) é adicionado e a mistura é agitada durante a noite antes de ser neutralizada com solução de $NaHCO_3$ saturada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido, que é purificada através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: diclorometano a diclorometano/metanol 98/2) para produzir o composto do título como um óleo amarelo-claro. MS (LC-MS): 316 $[M+H]^+$; TLC, Rf (diclorometano/metanol 98/2) = 0,28.

B6) C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina



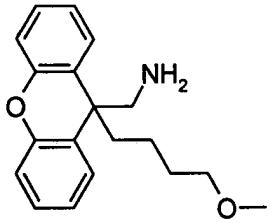
Uma mistura de benzil-(9-metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amina (200 mg, 0,63 mmol), paládio sobre carvão (10%, 68 mg) e formiato de amônio em metanol (2,3 mL) é agitada a 60°C durante uma hora antes de ser filtrada e evaporada para produzir o composto do título como um sólido. MS (LC-MS): 226 $[M+H]^+$.

C) Amina C: C-[9-(3-Metóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



O composto do título é analogamente preparado tal como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando-se 3-metóxi-1-bromo-propano em vez de iodeto de metila na etapa B2. EM: 284 $[M+H]^+$.

D) Amina D: C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



D1. Éster de metila de ácido 9-but-3-enil-9H-xanteno-9-carboxílico

Éster de metila de ácido 9-but-3-enil-9H-xanteno-9-carboxílico é analogamente preparado tal como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina sob B2 de éster de metila de ácido 9H-xanteno-9-carboxílico e 4-bromo-1-buteno.

D2. Éster de metila de ácido 9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

Uma solução de éster de metila de ácido 9-but-3-enil-9H-xanteno-9-carboxílico (9,96 g, 33,8 mmols) em THF (85 mL) é adicionada a

9-borabiciclo[3,3,1]nonano sob argônio e agitada a 40°C durante 5 minutos até que uma solução clara seja obtida. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante uma hora antes de ser resfriada a 0°C e água (5 mL) é adicionada em gotas. A reação é mantida a 0°C enquanto H_2O_2 aquoso (30%, 21,6 mL, 210 mmols) e subsequentemente NaOH aquoso (2 M, 68 mL) são adicionados em gotas. A mistura resultante é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, antes de ser diluída com acetato de etila e lavada com $NaHSO_4$ aquoso, $NaHSO_3$, $NaHCO_3$ e NaCl. A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada. O sólido resultante é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 4/1 para hexano/acetato de etila 1/1) para produzir o composto do título como um sólido branco. TLC, Rf (hexano/acetato de etila 1/1) = 0,51. MS (LC-MS): 313 $[M+H]^+$.

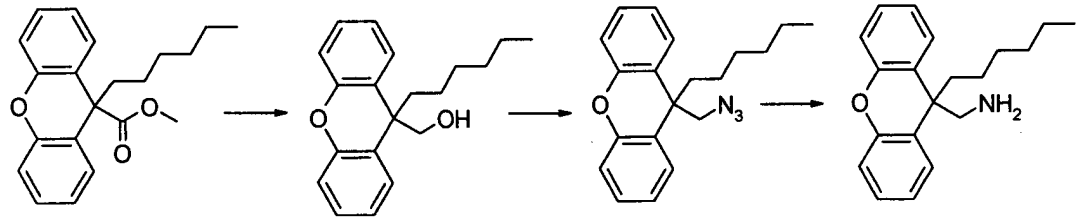
D3. Éster de metila de ácido 9-(4-metóxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico

NaH (55%, 1,13 g, 25,9 mmols) é adicionado a uma solução de éster de metila de ácido 9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico (5,4 g, 17,3 mmols) e iodeto de metila (3,3 mL, 52 mmols) em DMF (50 mL) a 0°C. A mistura é agitada à temperatura ambiente durante a noite antes de ser extinguida com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir o composto do título como um óleo. TLC, Rf (hexano/acetato de etila 4/1) = 0,5. MS (LC-MS): 327 $[M+H]^+$

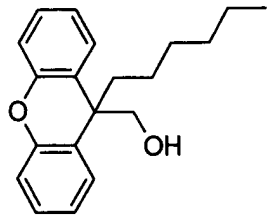
D4. C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina

C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina é analogamente preparada como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina (Amina B) sob B3 a B6 de éster de metila de ácido 9-(4-metóxi-butil)-9H-xanteno-9-carboxílico . TLC, Rf (diclorometano/metanol 95:5) = 0,24. MS (LC-MS): 298 $[M+H]^+$.

Esquema C

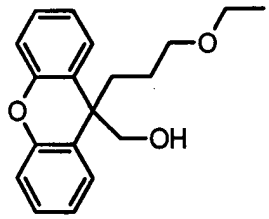


E1. (9-Hexil-9H-xanten-9-il)-metanol



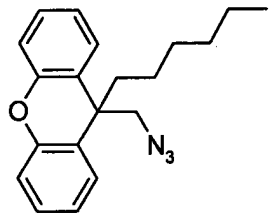
A uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (222 mg, 5,86 mmols) em THF seco foi adicionada uma solução de éster de metila de ácido 9-hexil-9H-xanteno-9-carboxílico (1,90 g, 5,86 mmols) em tetra-hidrofurano (10 mL) à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 1,5 hora, a mistura de reação foi extinguida com adição de Na_2SO_4 $10H_2O$ (2 g) a 0°C. A mistura foi filtrada e lavada com etilacetato. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título como um óleo incolor que foi diretamente empregado e sem caracterização na próxima etapa.

E2. [9-(3-Etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metanol



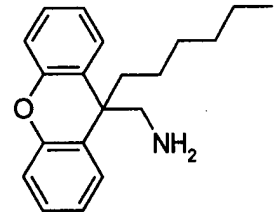
O composto do título foi analogamente preparado tal como descrito para (9-hexil-9H-xanten-9-il)-metanol empregando éster de metila de ácido 9-(3-etóxi-propil)-9H-xanteno-9-carboxílico em vez de éster de metila de ácido 9-hexil-9H-xanteno-9-carboxílico. HPLC (Condição-B) t_R = 1,96 minuto; EM: 281 $[M+H]^+$.

E3. 9-Azidometil-9-hexil-9H-xanteno



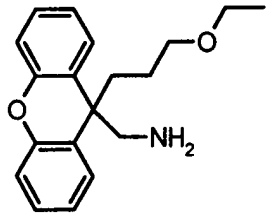
A uma mistura de (9-hexil-9H-xanten-9-il)-metanol (1,60 g, 5,40 mmols) e trifenil-fosfina (1,70 g, 6,48 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado éster de dietila de ácido azodicarboxílico (40% em tolueno, 2,94 mL, 6,48 mmols) à temperatura ambiente. Depois que a mistura foi agitada durante 10 minutos, difenilfosforil azida (1,78 g, 6,48 mmols) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 24 horas, e em seguida água foi adicionada. O produto foi extraído com etilacetato e a camada orgânica foi lavada com salmoura. Depois de seca sobre Na_2SO_4 e filtrada, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo resultado foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (acetato de etila/hexano = 1/1) para isolar o composto do título que foi diretamente empregado e sem caracterização na próxima etapa.

E4. C-(9-Hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina



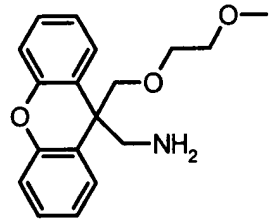
A uma solução de 9-azidometil-9-hexil-9H-xanteno (1,10 g, 3,42 mmols) dissolvido em THF (20 mL) foi adicionado trifenilfosfina (1,80 g, 6,85 mmols) seguido por água (0,62 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. Depois de adicionar água, a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título. HPLC (condição-B) t_R = 1,80 minuto; MS; 296 $[M+H]^+$.

E5. C-[9-(3-Etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



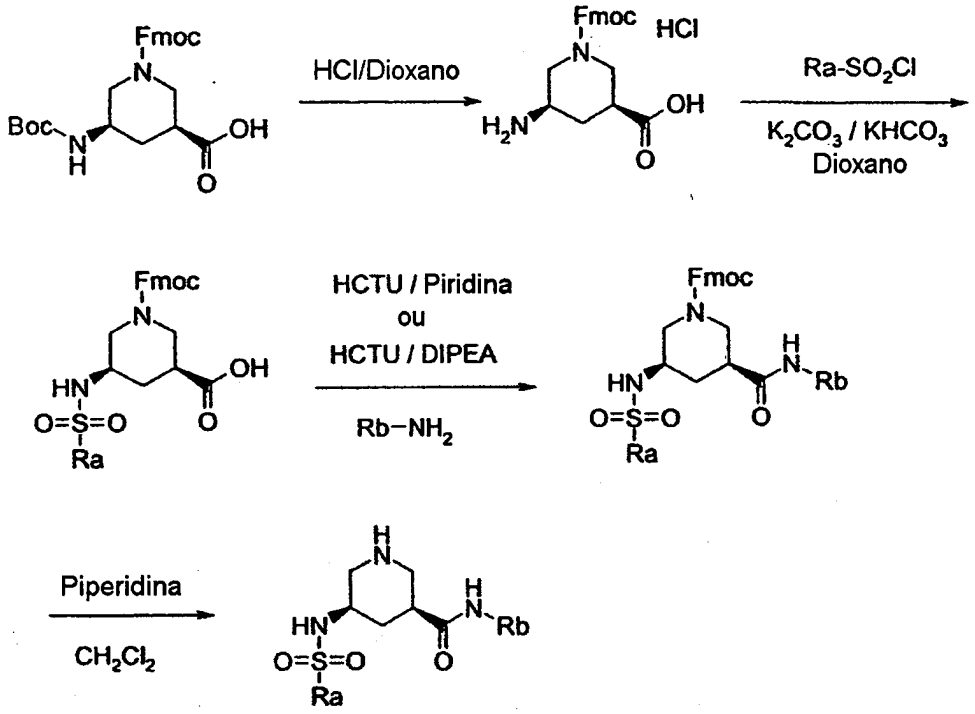
O composto do título foi analogamente preparado tal como descrito para C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando [9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metanol em vez de C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina na etapa E3 e 9-azidometil-9-(3-etóxi-propil)-9H-xanteno em vez de 9-Azidometil-9-hexil-9H-xanteno na etapa E4. HPLC (Condição-B) t_R = 1,56 minuto, MS; 298 $[M+H]^+$.

E6. C-[9-(2-Metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-il]-metilamina



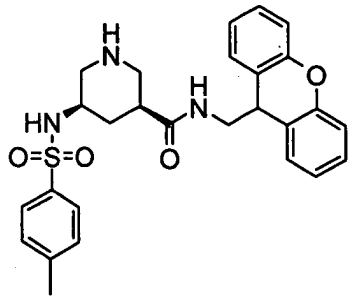
O composto do título foi analogamente preparado tal como descrito para C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando [9-(3-metóxi-etioximetil)-9H-xanten-9-il]-metanol em vez de C-(9-hexil-9H-xanten-9-il)-metilamina na etapa E3 e 9-azidometil-9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanteno em vez de 9-azidometil-9-hexil-9H-xanteno na etapa E4. HPLC (Condição-B) t_R = 1,65 minuto, EM: 300 $[M+H]^+$.

Esquema 1



(Ra, Rb são de preferência como dedutível dos Exemplos abaixo)

Exemplo 1: (9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



Uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R*,5S*)-(tolueno-4-sulfonilamino)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2/piperidina (14 mL) é agitada durante uma hora à temperatura ambiente. Depois da evaporação a vácuo, o resíduo é purificado através de cromatografia instantânea (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) para produzir o composto do título como um sólido branco. EM: 492 $[M+H]^+$, TLC Rf (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) = 0,33.

O material de partida é preparado como segue:

1.A. Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3S*,5R*)-5-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico, cloridrato

A uma mistura de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (Intermediário 2) (4,7 g, 10,1 mmols) em dioxano (25 mL), HCl (4 M em dioxano, 25 mL, 100 mmols) é adicionada e a mistura de reação é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Hexano (50 mL) é adicionado e os cristais são filtrados, lavados com hexano e secos a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco. EM: 367,4 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,48 minutos.

1.B. Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico

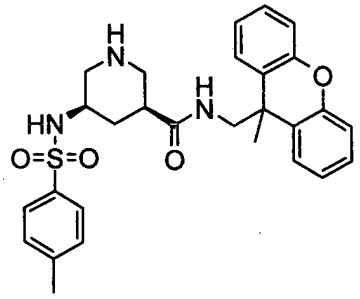
A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de cloridrato de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-amino-piperidin-1,3-dicarboxílico (9,67 g, 24 mmols), K_2CO_3 (4,98 g, 36 mmols em 50 mL de H_2O), $KHCO_3$ (3,6 g, 36 mmols em 36 mL de H_2O e dioxano (85 mL), cloreto de 4-toluenossulfonila (5,03 g, 26,4 mmols) é adicionado em várias porções a uma temperatura de 0 - 5°C. A agitação é continuada a esta temperatura durante uma hora. A mistura de reação é diluída com H_2O e acidificada com HCl a pH 2. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etila. Depois de lavar com salmoura, os extratos orgânicos combinados são secos (Na_2SO_4) e o solvente é evaporado a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco. EM: 521,1 $[M-H]^-$; t_R (HPLC, Waters Symmetry C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,05% de TFA/H_2O + 0,05% de TFA durante 6 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,66 minutos.

1.C. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R*,5S*)-(tolueno-4-sulfonilamino)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico

A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico (300 mg, 0,576 mmol) em CH_2Cl_2 (6 mL), DIPEA (49,3 mL,

0,288 mmol) é adicionado, seguido por HCTU (260 mg, 0,628 mmol) em CH_3CN (6 mL). A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição de C-(9H-xanten-9-il)-metilamina (121,7 mg, 0,576 mmol), agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas à temperatura ambiente. A suspensão é filtrada e o filtrado evaporado. O resíduo desse modo obtido é distribuído entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. A cromatografia instantânea (CH_2Cl_2/MeOH) produz o composto do título como um sólido bege. TLC, R_f (CH_2Cl_2/MeOH 9/1) = 0,35.

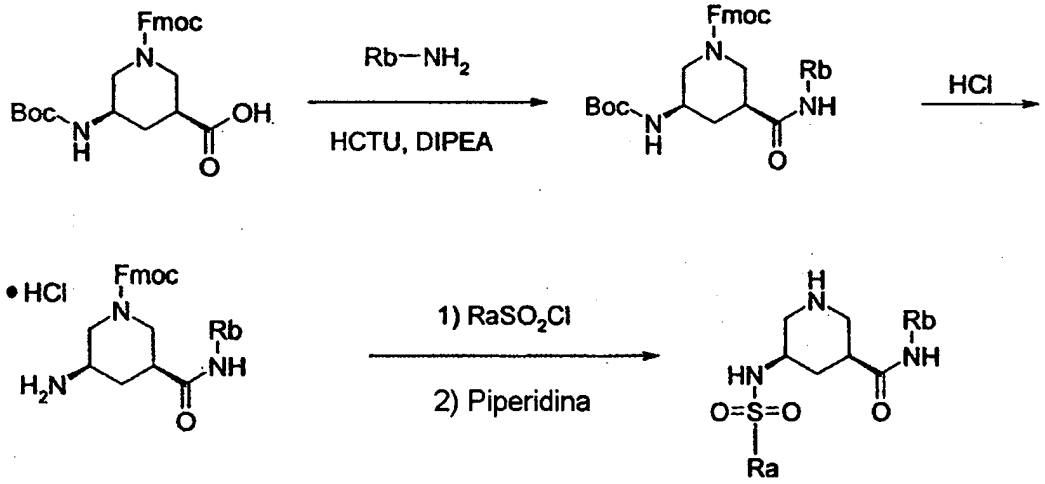
Exemplo 2: (9-Metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto do título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 1 empregando C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina em vez de C-(9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: 506 $[M+H]^+$

TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH/NH3 50/6/1) = 0,53.

Esquema 2



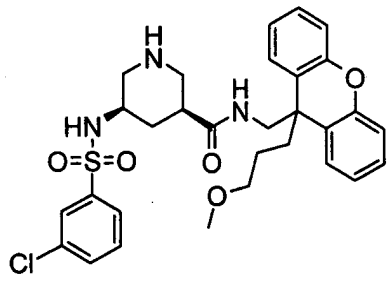
(Ra, Rb são de preferência como dedutível dos Exemplos abaixo)

Procedimento geral, Esquema 2

A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 eq.) em CH_2Cl_2, N-etildi-isopropilamina (0,5 eq.) é adicionado, seguido através de hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (1,09 eq.) em CH_3CN. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição da amina correspondente (1 eq.), agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é distribuída entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. Uma mistura do produto desse modo obtida e HCl (4 M em dioxano, ~30 eq.) é agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A mistura é evaporada até a secura. O produto restante é dissolvido em piridina e resfriado em um banho de gelo. Depois da adição de 4-dimetilaminopiridina (0,3 eq.) e o cloreto de sulfonila correspondente (4 eq.), o banho de gelo é removido, e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação é diluída com H_2O e acidificada com HCl a 1N para pH 2, e a camada aquosa é extraída três

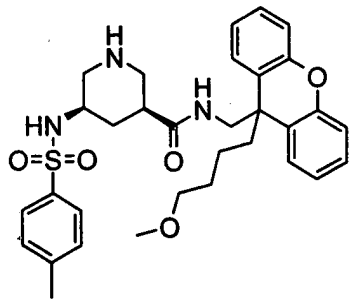
vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amorfo branco. O composto bruto é agitado durante uma hora à temperatura ambiente com um solução preparada lentamente de CH_2Cl_2/piperidina 4:1. A mistura de reação é evaporada a vácuo e o resíduo purificado através de cromatografia de HPLC preparativa (YMC-Pack Pro C18 coluna, 150 mm x 30 mm, 5 µM; 10 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA, 20 minutos, fluxo 20 ml/min).

Exemplo 3: [9-(3-Metóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto do título é preparado como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 2" empregando-se C-[9-(3-metóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cloreto de 3-clorobenzenossulfonila. EM: 585 $[M+H]^+$; TLC, Rf CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) = 0,5.

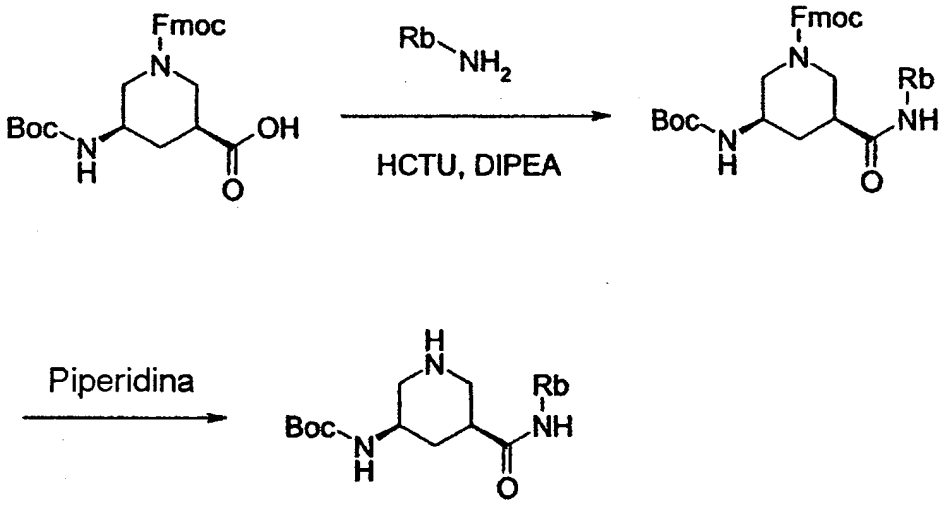
Exemplo 4: [9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto do título é preparado como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 2" empregando-se C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cloreto de 4-toluenossulfonila. EM: $[M+H]^+$ 587;

TLC, Rf CH_2Cl2/MeOH/NH3 50/6/1) = 0,57.

Esquema 3

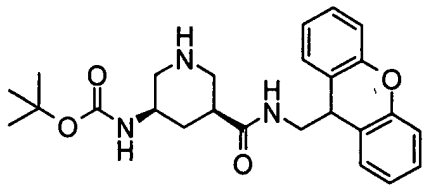


(Ra, Rb são de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Procedimento geral, Esquema 3

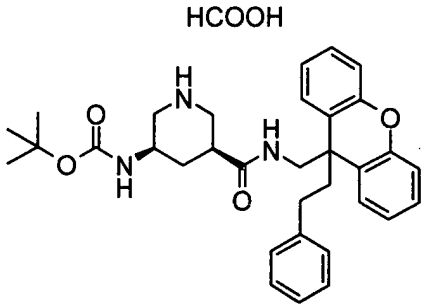
A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 eq.) em CH_2Cl_2, DIPEA (0,5 eq.) é adicionado, seguido por HCTU (1,09 eq.) em CH_3CN. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição da amina correspondente (1 eq.), agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é distribuída entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. O produto desse modo obtido é agitado em uma mistura de CH_2Cl_2/piperidina 4:1 durante 1,5 hora à temperatura ambiente. A mistura de reação é evaporada e o resíduo purificado através de cromatografia de HPLC preparativa (YMC-Pack Pro C18 coluna, 150 mm x 30 mm, 5 µM; 10 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H2O + 0,1% de TFA, 20 minutos, fluxo 20 ml/min).

Exemplo 5: Éster de terc-butila de ácido ((3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico



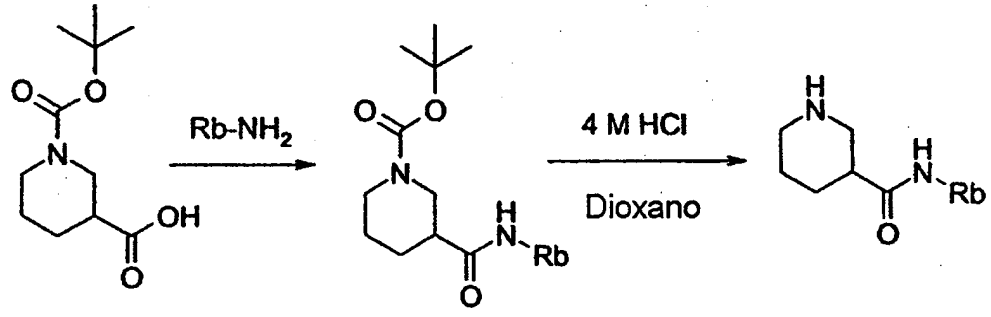
O composto do título é preparado tal como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 3" empregando-se C-(9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: 438 $[M+H]^+$; TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH/NH3 50/6/1) = 0,38.

Exemplo 6: Éster de terc-butila de ácido {(3R*,5S*)-5-[(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico, formiato



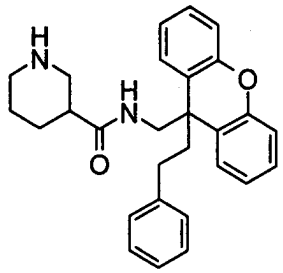
O composto do título é preparado tal como descrito abaixo "Procedimento geral, Esquema 3" empregando-se C-(9-fenetil-9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 543; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,3 minutos.

Esquema 4



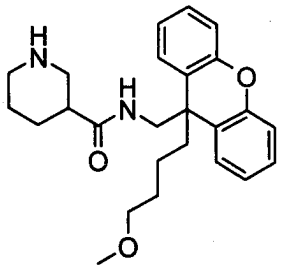
(Rb é de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Exemplo 7: (9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido piperidin-3-carboxílico



O composto do título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 8 empregando C-(9-fen-etil-9H-xanten-9-il)-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 409; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,04 minuto.

Exemplo 8: [9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido piperidin-3-carboxílico



A uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (260 mg, 0,5 mmol) em dioxano (3 mL), HCl (4 M em dioxano, 1 mL) é adicionado e a mistura de reação é agitada durante 3 horas à temperatura ambiente antes de ser tratada com $NaHCO_3$ sat. e extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido amarelo. MS (LC-MS): 409 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,2 minutos.

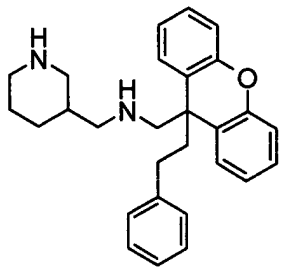
O material de partida é preparado como segue:

Éster de terc-butila de ácido 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico

A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-terc-butila de ácido piperidin-1,3-dicarboxílico (Aldrich, Buchs, Suíça) (231 mg,

1 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (342 mg, 0,8 mmol) e depois de 5 minutos C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (200 mg, 0,67 mmol) e trietilamina (0,9 mL) em CH_3CN (1,5 mL) são adicionados. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite, antes de $NaHCO_3$ sat. ser adicionado. A camada aquosa é extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo, que é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1/1 a 0/1) para produzir o composto do título como um sólido incolor. MS (LC-MS): 453 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/acetato de etila 1/1) = 0,21.

Exemplo 9: (9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil-amina



A uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-{[9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (280 mg, 0,5 mmol) em dioxano (3 mL) é adicionado HCl (4M em dioxano, 2 mL) e a mistura de reação é agitada durante duas horas a 60°C antes de ser tratada com $NaHCO_3$ sat. e extraída com diclorometano. A camada orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo incolor. MS (LC-MS): 413 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,4 minutos.

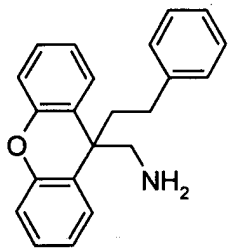
Os materiais de partida são preparados como segue:

A) Éster de *terc*-butila de ácido 3-{[9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico

Uma mistura de éster de terc-butila de ácido 3-formil-piperidin-1-carboxílico (130 mg, 0,6 mmol) (Arch Corperation, New Brunswick, E.U.A.),

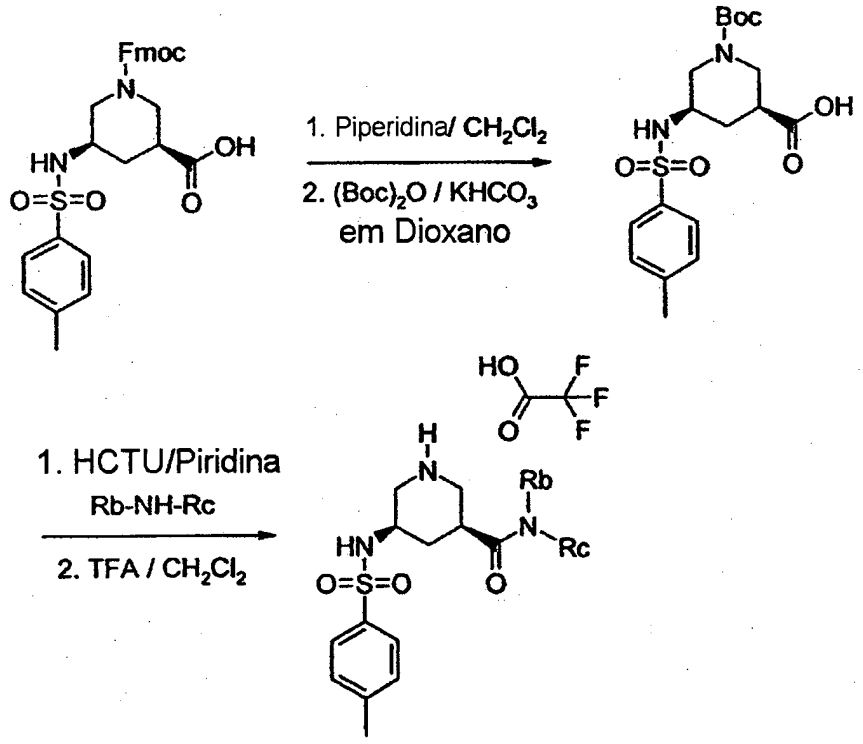
C-[9-fenetil-9H-xanten-9-il]-metilamina (283 mg, 0,9 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (330 mg, 1,5 mmol) em 1,2-dicloroetano (2 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura bruta é purificada através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: acetato de ciclo-hexano/etila 9/1 a 1/1) para produzir o composto do título como um óleo incolor. MS (LC-MS): 514 $[M+H]^+$; TLC, Rf (hexano/acetato de etila 1/1) = 0,5.

B) C-(9-fenetil-9H-xanten-9-il)-metilamina



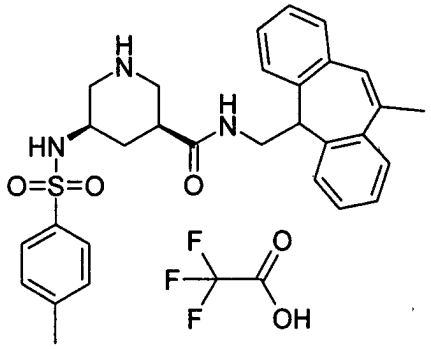
O composto do título é analogamente preparado tal como descrito para C-(9-metil-9H-xanten-9-il)-metilamina empregando-se brometo de feniletila em vez de iodeto de metila na etapa B2. EM: 316 $[M+H]^+$.

Esquema 5



(Rb, Rc são de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Exemplo 10: (10-Metil-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



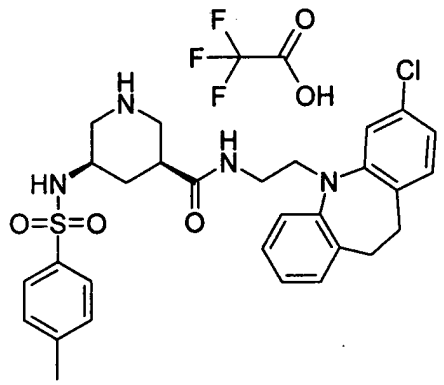
Uma parte pequena de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico obtida como descrita abaixo (40 mg, 0,1 mmol) é dissolvida em piridina (0,5 mL). A solução é resfriada a 2°C, é tratada com hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio e é agitada a 2°C durante uma hora. A mistura resultante é adicionada a uma solução pré-resfriada de C-(10-metil-5-H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-metilamina (veja, por exemplo, CH 478754) (23,5 mg, 0,1 mmol) em piridina (0,4 mL). A mistura de reação é agitada a 4°C durante 14 horas, evaporada em uma corrente de ar, e o resíduo é em seguida evaporado duas vezes depois da adição de CH_2Cl_2. O produto bruto é dissolvido em CH_2Cl_2 (2 mL) e colocado em um cartucho de HM-N Isolute® de 3 mL (Argonaut Technologies, Inc., Mid Glamorgan, U.K.) pré-tratado com uma solução de K_2CO_3 aquosa a 10% (2 mL). O composto é eluído com CH_2Cl_2 (2 x 6 mL). A camada orgânica é evaporada e seca à temperatura ambiente. Uma solução de CH_2Cl_2/ácido trifluoroacético (1:1) é adicionada ao resíduo, a mistura é agitada durante uma hora à temperatura ambiente e evaporada. O resíduo é purificado através de HPLC preparativa (YMC-Pack Pro C18 coluna, 150 mm x 30 mm, 5 µM; 10 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA, 20 minutos, fluxo 20 ml/min) para produzir o composto do título. MS (LC-MS): 516,5 $[M+H]^+$. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,51 minutos.

O material de partida é preparado como segue:

A) Éster de 1-*terc*-butila de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico

Uma mistura de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1,3-dicarboxílico (11 g, 21,1 mmols), piperidina (62,6 mL, 633 mmols) e CH_2Cl_2 (170 mL) é agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A solução é evaporada e o resíduo é distribuído entre CH_2Cl_2 e solução de $KHCO_3$ aquosa a 10%. Depois da separação, a camada aquosa é lavada uma segunda vez com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas são extraídas com solução de $KHCO_3$ a 10%. Quantidade total de solução de $KHCO_3$: 170 ml (solução a 10%). As soluções aquosas combinadas são tratadas com dioxano (170 mL) e dicarbonato de di-*terc*-butila (27,3 mL, 120 mmols), e a mistura resultante é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. Depois da adição de solução de K_2CO_3 (10%, 50 mL), a mistura é lavada duas vezes com éter de terc-butil metila. A camada aquosa é acidificada lentamente para pH 2 com uma solução de $NaHSO_4$ a 10%. A camada aquosa é extraída três vezes com CH_2Cl_2. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com H_2O, secas (Na_2SO_4) e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amorfo. MS (LC-MS): 299 [M+H-$C_5H_8O_2$], 343 [M+H-C_4H_8]; t_R (HPLC, Symmetry C18 (3 x 150 mm); 5 - 100% de CH_3CN + 0,05% de TFA/H_2O + 0,05% de TFA durante 6 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,99 minutos.

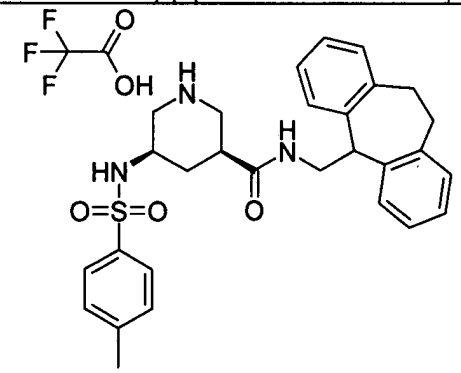
Exemplo 11: [2-(3-cloro-10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



O composto do título é analogamente preparado tal como descrito

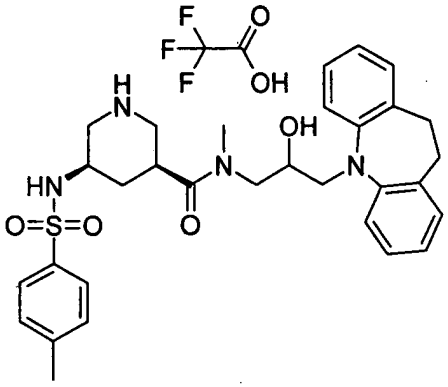
no Exemplo 10 empregando 2-(3-cloro-10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etilamina (veja, por exemplo, Bickel, M.H., Brodie B.B., Intern. J. Neuropharmacol. (1964), 3, 611-21) em vez de 10-aminometil-9,10-di-hidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 553,5/555,2 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Symmetry C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,05% de TFA/H_2O + 0,05% de TFA durante 6 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,79 minutos.

Exemplo 12: (10,11-Di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



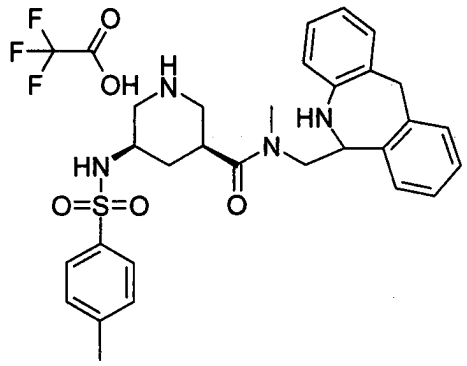
O composto do título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 10 empregando C-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-metilamina (veja, por exemplo, Humber, L.G., Davis, M.A.; Fr. (1967), FR 1491687) em vez de 10-aminometil-9,10-di-hidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 504,6 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,25 minutos.

Exemplo 13: [3-(10,11-Di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-2-hidróxi-propil]-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



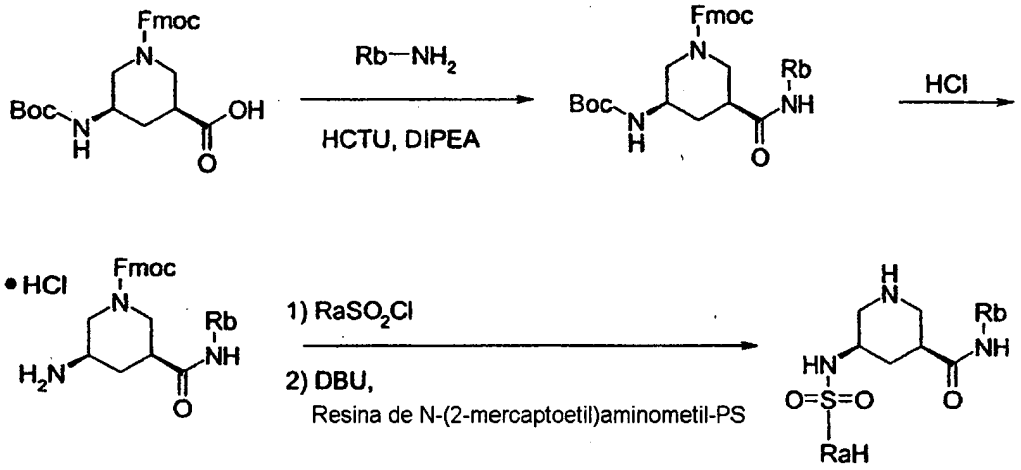
O composto do título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 10 empregando 1-(10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-3-metilamino-propan-2-ol (veja por exemplo EP 0 107 134) em vez de 10-aminometil-9,10-di-hidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 563,6 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,48 e 5,53 minutos (diastereômeros).

Exemplo 14: (6,11-di-hidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetil)-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico, trifluoroacetato



O composto do título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 10 empregando (6,11-di-hidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetil)-metil-amina (veja, por exemplo, Van der Burg, W., J., Bonta, I. L., Delobelle, J., Ramon, C., Vargaftig, B.; J. Med. Chem. (1970), 13, 35-9) em vez de 10-aminometil-9,10-di-hidro-9,10-etano-antracen-11-ona. MS (LC-MS): 519,1 $[M+H]^+$; t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,24 e 5,34 minutos (diastereômeros).

Esquema 6



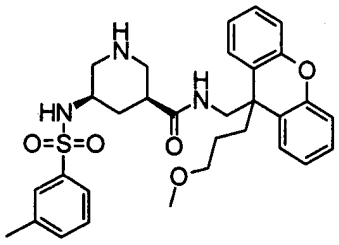
(Ra, Rb são de preferência tal como dedutível dos Exemplos abaixo)

Procedimento geral, Esquema 6

A uma mistura resfriada com gelo, agitada, de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetila) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 eq.) em CH_2Cl_2, N-etildi-isopropilamina (0,5 eq.) é adicionado, seguido através de hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (1,09 eq.) em CH_3CN. A mistura é agitada durante 15 minutos a 0°C. Depois da adição da amina correspondente (1 eq.), agitação é continuada durante uma hora a 0°C e em seguida durante 14 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é distribuída entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com HCl a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. Uma mistura do produto desse modo obtida e HCl (4 M em dioxano, ~30 eq.) é agitada durante uma hora à temperatura ambiente. A mistura é evaporada até a secura. O produto restante é dissolvido em piridina e resfriado em um banho de gelo. Depois da adição de 4-dimetil-aminopiridina (0,3 eq.) e o cloreto de sulfonila correspondente (4 eq.), o banho de gelo é removido, e a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 14 horas. A mistura de reação é diluída com H_2O e acidificada com

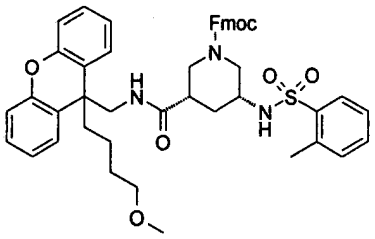
HCl a 1N para pH 2, e a camada aquosa é extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4) e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amorfo branco. A uma solução do composto bruto em THF, resina de N-(2-mercaptoetil)aminometil-PS (6,3 eq.) e DBU (0,5 eq.) são adicionados. Após agitação à temperatura ambiente durante duas horas, a resina é removida por filtragem. O filtrado é evaporado a vácuo e o resíduo é purificado através de cromatografia de HPLC preparativa (coluna XTerra Prep MS C18, 100 mm x 30 mm, 5 µM; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA, 32 minutos, taxa de fluxo 30 ml/min).

Exemplo 15: [9-(3-Metóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(tolueno-3-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto do título é preparado tal como descrito sob "Procedimento geral, Esquema 6" empregando-se C-[9-(3-metóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cloreto de 3-metil-benzenossulfonila. EM: 578 $[M+H]^+$; HPLC (Condição-B) t_R =2,35 minutos

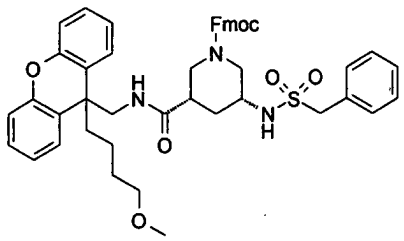
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(tolueno-2-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e

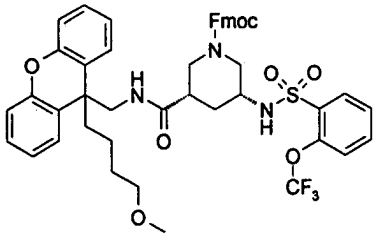
cloreto de α-toluenossulfonila (26 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 800; HPLC (Condição-A): t_R = 4,84 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenilmetanossulfonilamino-piperidin-1-carboxílico



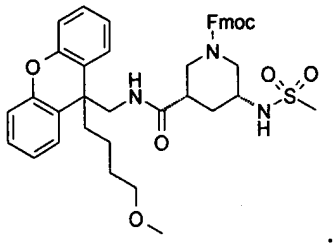
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de α-toluenossulfonila (34 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 800; HPLC (Condição-A): t_R = 4,72 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-trifluorometóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



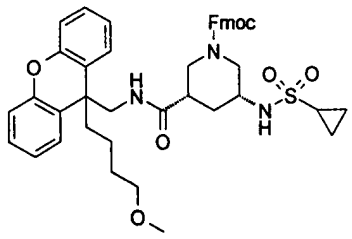
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2-(trifluorometil) benzenossulfonila (47 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 870; HPLC (Condição-A): t_R = 4,92 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-metanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



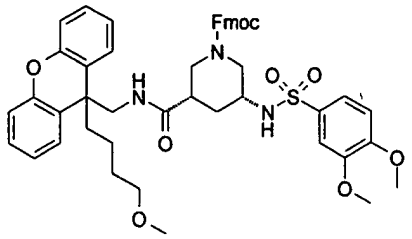
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de metanossulfonila (14 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 724; HPLC (Condição-A): t_R = 4,32 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido de (3R,5S)-3-ciclopropanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



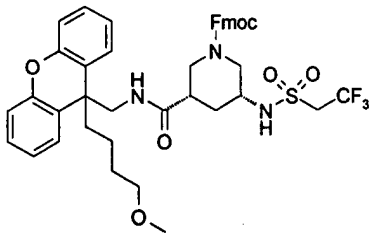
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de ciclopropanossulfonila (18 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 750; HPLC (Condição-A): t_R = 4,45 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



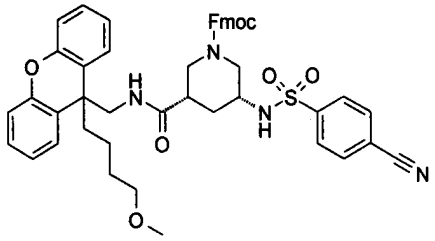
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 3,4-dimetoxibenzenossulfonila (43 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 846; HPLC (Condição-A): t_R = 4,55 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2,2,2-triflúor-etanossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



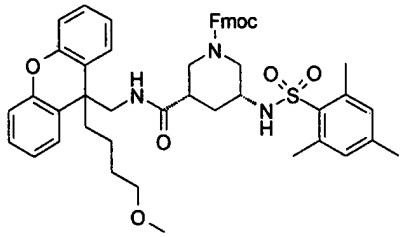
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2,2,2-trifluoroetanossulfonila (20 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 792; HPLC (Condição-A): t_R = 4,62 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-ciano-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



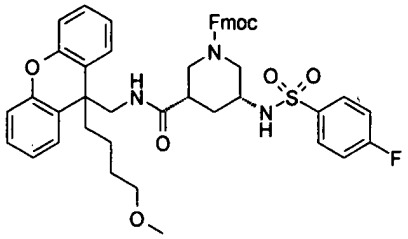
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-cianobenzenossulfonila (36 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 811; HPLC (Condição-A): t_R = 4,60 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2,4,6-trimetil-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



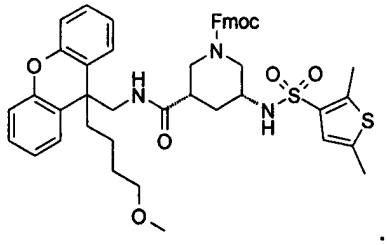
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2-mesitilenossulfonila (39 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z" material amorfo branco; ES-EM: M+H = 828; HPLC (Condição-B): t_R = 2,46 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-flúor-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



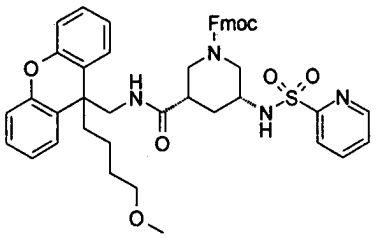
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-fluorobenzenossulfonila (35 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 804; HPLC (Condição-B): t_R = 2,40 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(2,5-dimetil-tiofeno-3-sulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



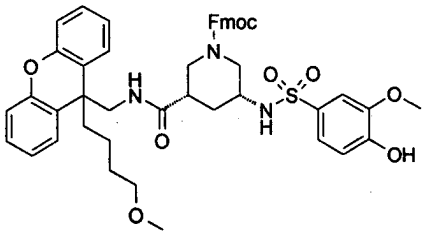
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2,5-dimetil-3-tiofenossulfonila (38 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 820; HPLC (Condição-B): t_R = 2,47 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(piridina-2-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



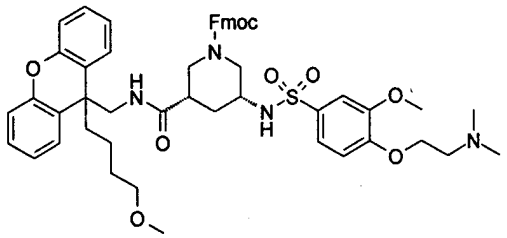
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 2-piridinassulfonila (39 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 787; HPLC (Condição-B): t_R = 2,18 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



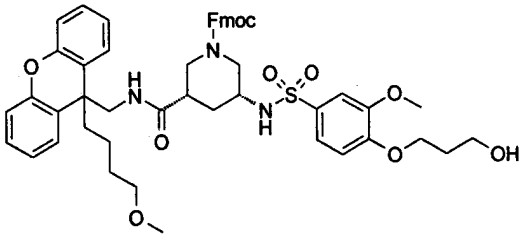
A uma solução agitada de cloreto de 4-hidróxi-3-metoxibenzenossulfonila (134 mg, 0,6 mmol) em CH_2Cl_2, *N*,O-bis(trimetilsilil) acetamida (161 µL, 0,66 mmol) é adicionado à temperatura ambiente e agitado durante 0,5 hora sob N_2. Depois que a mistura é resfriada até 0°C, éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (341 mg, 0,5 mmol) e Et_3N (139 µL, 1,0 mmol) é adicionado, e a reação é agitada durante 12 horas. A mistura é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas através de sílica-gel, e evaporadas para produzir o composto do título como um pó branco; ES-EM: M+H = 832; HPLC (Condição-A): t_R = 4,35 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-[4-(2-Dimetilamino-etóxi)-3-metóxi-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (92 mg, 0,11 mmol), etanol de 2-(dimetilamino) (14 µL, 0,13 mmol) e PPh_3 (58 mg, 0,22 mmol) é adicionado. Depois de resfriar até 0°C, DEAD (26 µL, 0,17 mmol) é adicionado. A mistura de reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 2,5 horas. A mistura é diluída com H_2O, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, são secas sobre Na_2SO_4, filtradas através de sílica-gel, e são evaporadas para produzir o composto do título; ES-EM: M+H = 903; HPLC (Condição-A): t_R = 3,63 minutos.

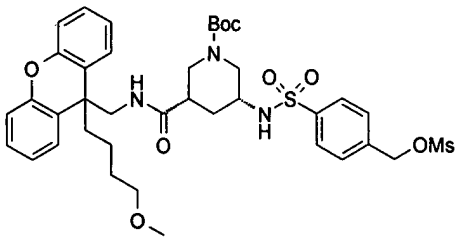
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-hidróxi-propóxi)-3-metóxi-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidróxi-3-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (92 mg, 0,11 mmol) em DMF (2 mL), 3-bromopropanol (13 µL, 0,144 mmol) e K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) são adicionados à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3,5 horas, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre

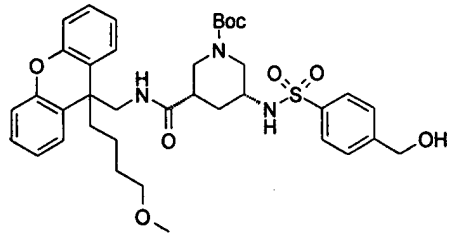
Na_2SO_4. A concentração sob pressão reduzida e filtragem através de sílica-gel produz o composto do título; ES-EM: M+H = 768; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-metanossulfoniloximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidroximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (230 mg, 0,33 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL), Et_3N (69 µL, 0,4 mmol) é adicionado, seguido através de cloreto de metanossulfonila (31 µL, 0,4 mmol). Depois de agitar a temperatura durante 4 horas sob N_2, a mistura de reação é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amorfo branco. O produto bruto é empregado sem purificação; ES-EM: M+H = 772; HPLC (Condição-A): t_R = 4,00 minutos.

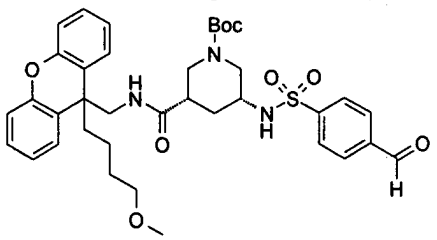
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-hidroximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução resfriada com gelo, agitada de material bruto, éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-carbóxi-benzenossulfonil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico em MeOH (5 mL), $NaBH_4$ (19 mg, 0,5

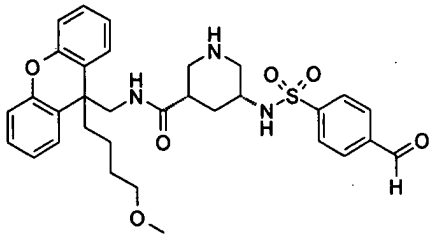
mmol) é adicionado. Depois de agitar durante uma hora, a mistura de reação é diluída com H_2O, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto do título como um pó branco. O produto bruto é empregado sem purificação; ES-EM: M+H = 694; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-formil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de [9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(4-formil-benzenossulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico em THF (5 mL), Boc_2O (19 mg, 0,5 mmol) e Et_3N (70 µL, 0,5 mmol) são adicionados, e a mistura de reação resultante é agitada sob N_2 a temperatura ambiente durante duas horas. Após adição de H_2O, a mistura de reação é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4). A concentração sob pressão reduzida e cromatografia instantânea em sílica-gel produzem o composto do título como amorfo incolor; ES-EM: M+H = 692; HPLC (Condição-A): t_R = 4,05 minutos.

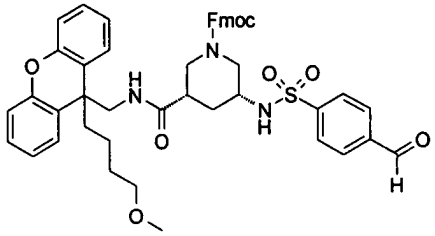
[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(4-formil-benzenossulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico



O composto do título é sintetizado por remoção de grupo de Fmoc de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-formil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico analogamente para a preparação de "procedimento

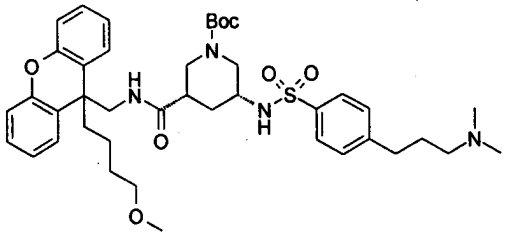
geral, esquema Z"; ES-EM: M+H = 592; HPLC (Condição-A): t_R = 2,85 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-formil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



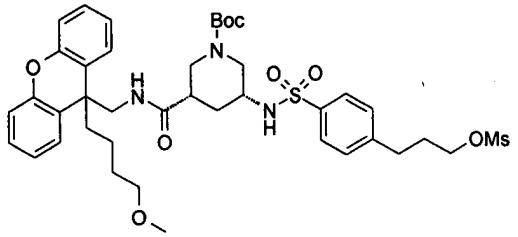
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (341 mg, 0,5 mmol) com cloreto de 4-formilbenzenossulfonila (123 mg, 0,6 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral Z. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 814; HPLC (Condição-A): t_R = 4,57 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-dimetilamino-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



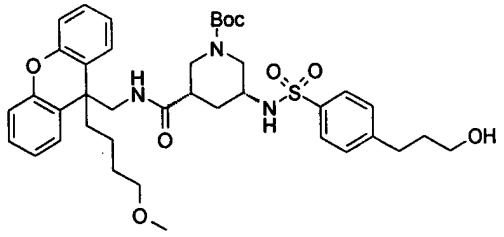
A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-metanossulfoniloxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (110 mg, 0,14 mmol), solução a 2 M de dimetilamina em THF (5 mL) é adicionada à temperatura ambiente. Depois de agitar durante a noite, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo orgânico combinado é purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto do título; ES-EM: M+H = 749; HPLC (Condição-A): t_R = 3,30 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-metanossulfonilóxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por metanossulfonilação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (328 mg, 0,45 mmol) analogamente para a preparação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(4-metanossulfoniloximetil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico. Pó branco; ES-EM: M+H = 800; HPLC (Condição-A): t_R = 4,09 minutos.

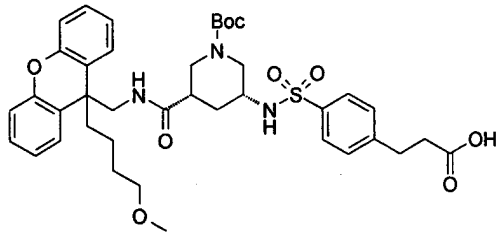
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(3-hidróxi-propil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(2-carbóxi-etil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol) em THF (3,0 mL), Et_3N (0,023 mL, 0,16 mmol) e cloroformiato de isobutila (0,02 mL, 0,15 mmol) são adicionados a 0°C. Depois de agitar durante 0,5 hora à mesma temperatura, o precipitado resultante é filtrado e o filtrado é concentrado. O resíduo é dissolvido em THF (3 mL), $LIBH_4$ (3 mg, 0,14 mmol) é adicionado à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 1,5 hora, a reação é extinguida com H_2O. A mistura resultante é extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), e concentrada. A purificação através

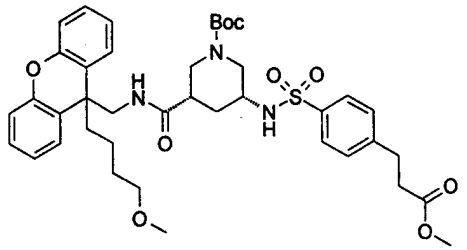
de cromatografia de coluna em sílica-gel produz o composto do título; M+H = 716; HPLC (Condição-A): t_R = 4,99 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[4-(2-carbóxi-etil)-benzenossulfonilamino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de produto bruto de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metoxi-carbonil-etil)-benzenossulfonilamino]-piperidin-1-carboxílico em MeOH/H_2O/1,4-dioxano (4,0 mL/4,0 mL/2,0 mL), LIOH (0,072 mg, 3,0 mmols) é adicionado à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 4,0 horas, a mistura de reação é extinguida com HCl aq. a 1 N e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo orgânico combinado é purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto do título; ES-EM: M+H = 736; HPLC (Condição-A): t_R = 3,77 minutos.

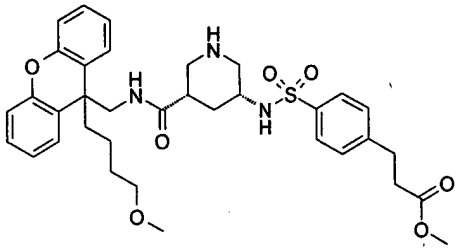
Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-benzenossulfonilamino]-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por proteção de Boc de éster de metila de ácido 3-[4-((3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-3-ilsulfamoil)-fenil]-propiônico empregando Boc_2O (1,2 eq.) e Et_3N (2,4 eq.). Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 750; HPLC

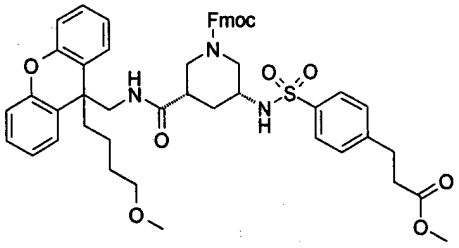
(Condição-A): t_R = 4,17 minutos.

Éster de metila de ácido 3-[4-((3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-3-ilsulfamoil)-fenil]-propiônico



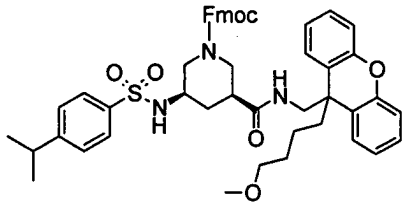
O composto do título é sintetizado por remoção de grupo de Fmoc de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metoxicarbonil-etil)-benzenossulfonil-amino]-piperidin-1-carboxílico analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". O material foi empregado para próxima etapa sem purificação adicional.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[4-(2-metóxi-carbonil-etil)-benzenossulfonilamino]-piperidin-1-carboxílico



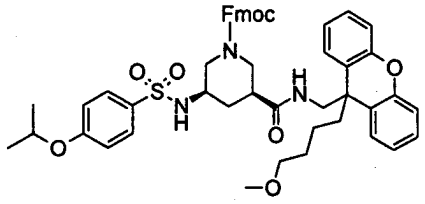
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (410 mg, 0,6 mmol) e propionato de N-metil 3-(4-clorossulfonil) fenila (174 mg, 0,66 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 872; HPLC (Condição-A): t_R = 4,65 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-isopropil-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



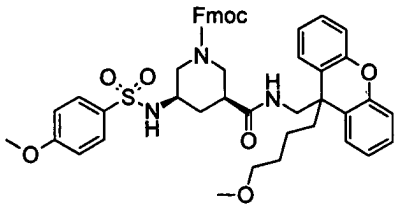
O composto do título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-isopropil benzenossufonila (31,5 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco ES-EM: M+H = 828; HPLC (Condição-A): t_R =5,14 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-isopropóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (107,6 mg, 0,16 mmol) e cloreto de 4-isopropóxi benzenossufonila (37,5 mg, 0,16 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco material amorfo Branco; ES-EM: M+H = 844; HPLC (Condição-B): t_R =2,32 minutos.

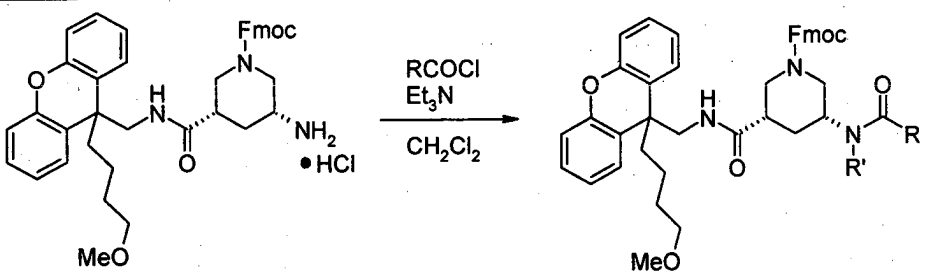
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-metóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (103,5 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-metóxi benzenossufonila (36,3 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Z". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 816; HPLC (Condição-A): t_R =4,67 minutos.

Exemplo 16

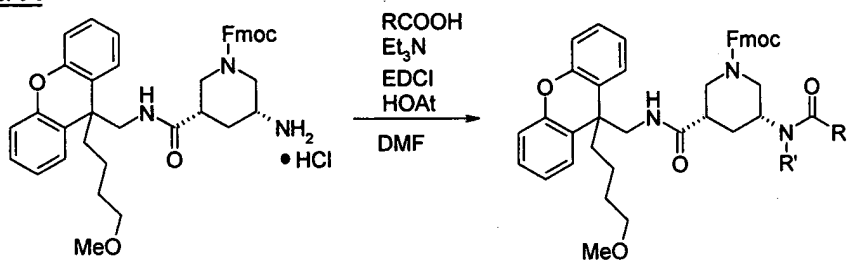
Esquema Y



Procedimento geral, Esquema Y

A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2, Et_3N (2,5 eq) é adicionado, seguido pelo cloreto ácido correspondente (1,1 eq). Depois de agitar à temperatura sob N_2, a mistura de reação é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido amorfo branco. O produto bruto é empregado sem purificação.

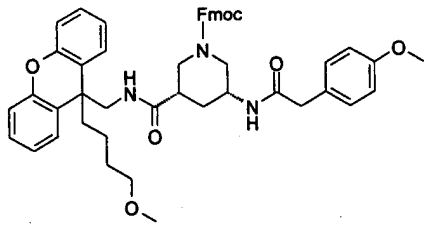
Esquema X



Procedimento geral, Esquema X

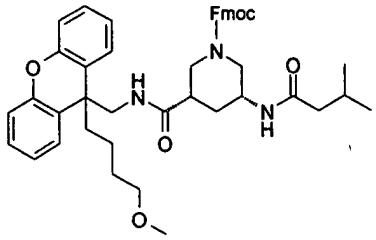
A uma solução resfriada com gelo, agitada, de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico em DMF, Et_3N (1,1 eq) e o ácido carboxílico correspondente (1,1 eq) são adicionados, seguido por EDCI (1,5 eq) e HOAt (1,5 eq). Depois de agitar a 0°C à temperatura ambiente sob N_2 durante a noite, a mistura de reação é diluída com solução de $NaHCO_3$ saturada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas, e evaporadas para produzir o composto do título como um branco amorfo.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[2-(4-metóxi-fenil)-acetilamino]-piperidin-1-carboxílico



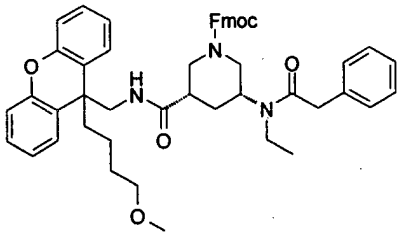
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (96 mg, 0,14 mmol) e cloreto de 4-metoxifenilacetila (0,024 mL, 0,15 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Pó branco; ES-EM: M+H = 794; HPLC (Condição-A): t_R = 4,57 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3-metil-butirilamino)-piperidin-1-carboxílico



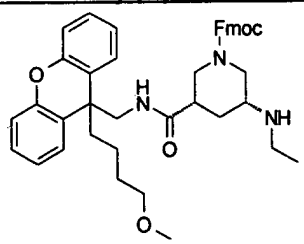
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (96 mg, 0,14 mmol) e cloreto de isovalerila (0,019 mL, 0,15 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Pó branco; ES-EM: M+H = 730; HPLC (Condição-A): t_R = 4,59 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(etil-fenilacetil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de fenilacetila (0,024 mL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Pó branco; ES-EM: M+H = 792; HPLC (Condição-A): t_R = 4,90 minutos.

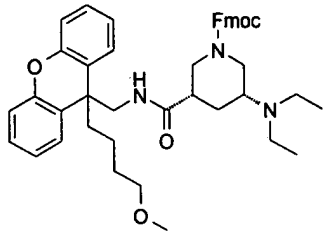
Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma mistura de éster 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-

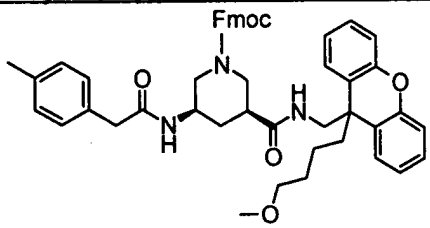
amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (205 mg, 0,3 mmol) e ciano boroidreto de sódio (20 mg, 0,3 mmol) em THF (3,0 mL), acetaldeído (120 mL, 2,0 mmols) é adicionado lentamente em gotas à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 horas, a solução de reação é diluída com H_2O, extraída com EtOAc, lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), e concentrada. A purificação através de cromatografia de coluna em sílica-gel produz o composto do título; M+H = 674; HPLC (Condição-A): t_R = 3,70 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-dietilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



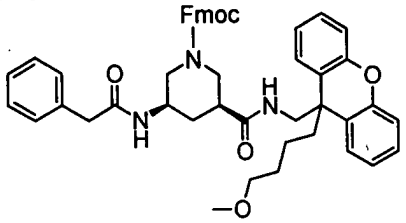
O composto do título é sintetizado por aminação redutiva de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e acetaldeído empregando analogamente ciano boroidreto de sódio para a preparação do procedimento acima. Pó branco; ES-EM: M+H = 674; HPLC (Condição): t_R = 3,79 min

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-p-tolil-acetilamino)-piperidin-1-carboxílico



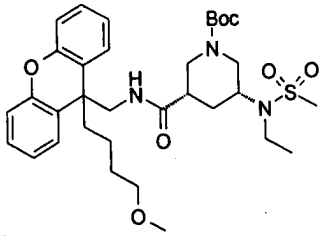
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e ácido p-tolil acético (26,4 mg, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 778; HPLC (Condição-A): t_R =4,78 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenilacetilamino-piperidin-1-carboxílico



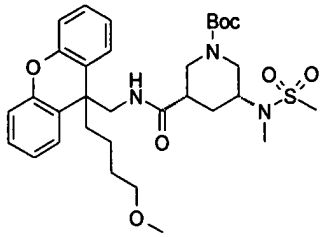
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de fenil acetila (21,5 µL, 0,16 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema Y". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 764; HPLC (Condição-B): t_R =2,34 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R, 5S)-3-(etil-metanossulfonil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}piperidin-1-carboxílico



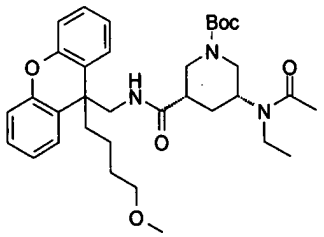
A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-metanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-99H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) em DMF (1,0 mL), EtI (0,08 mL, 0,97 mmol) e K_2CO_3 (134 mg, 0,97 mmol) são adicionados à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 horas a 40°C, a solução de reação é purificada através de cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título; M+H = 630; HPLC (Condição-A): t_R = 4,05 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R, 5S)-3-(metil-metanossulfonil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten -9-ilmetil]-carbamoil}piperidin-1-carboxílico



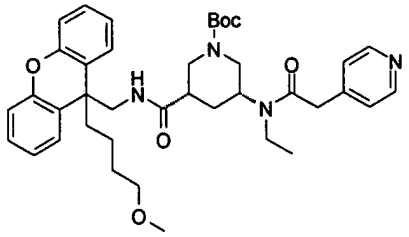
O composto do título é sintetizado através de metilação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-metanossulfonilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten -9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,17 mmol) por MeI (0,05 mL, 0,83 mmol) analogamente para a preparação de 'procedimento acima'; M+H = 616; HPLC (Condição-A): t_R = 3,92 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(acetil-etil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (55 mg, 0,1 mmol) e cloreto de acetila (0,008 mL, 0,11 mmol) analogamente para a preparação de 'o procedimento geral-Y'. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 594; HPLC (Condição-A): t_R = 3,79 minutos.

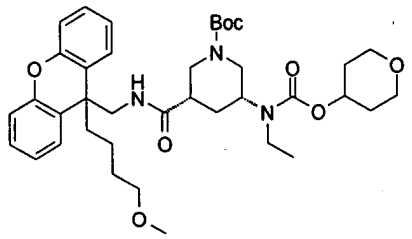
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(2-piridin-4-il-acetil)-amino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten -9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-

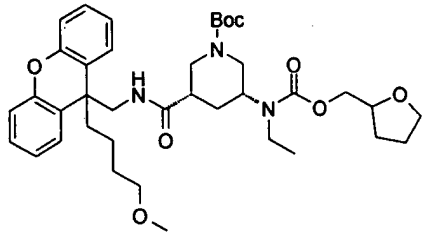
ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (55 mg, 0,1 mmol) e cloridrato de ácido 4-piridilacético (21 mg, 0,12 mmol) empregando-se Et_3N (0,017 mL, 0,12 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 671; HPLC (Condição-A): t_R = 3,20 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(tetra-hidro-piran-4-iloxicarbonil)-amino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



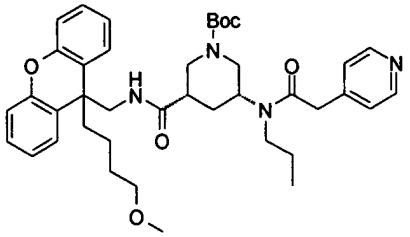
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (90 mg, 0,17 mmol) e éster de tetra-hidropiran-4-ila de ácido clorofórmico (41 mg, 0,25 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 680; HPLC (Condição-A): t_R = 4,24 minutos.

Mistura de partes iguais de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-{etil-[(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metóxi-carbonil]-amino}-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-{etil-[(S)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metoxicarbonil]-amino}-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



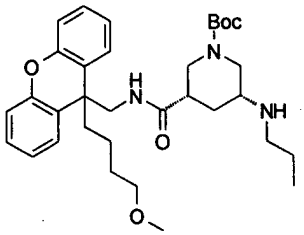
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (90 mg, 0,17 mmol) e cloroformiato de tetra-hidrofurfurila (41 mg, 0,25 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 680; HPLC (Condição-A): t_R = 4,30 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[propil-(2-piridin-4-il-acetil)-amino]-piperidin-1-carboxílico



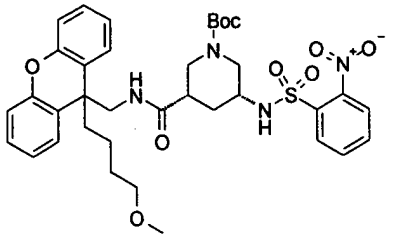
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-propilamino-piperidin-1-carboxílico (80 mg, 0,14 mmol) e cloridrato de ácido 4-piridilacético (30 mg, 0,17 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. O produto bruto é empregado sem purificação.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-propilamino-piperidin-1-carboxílico



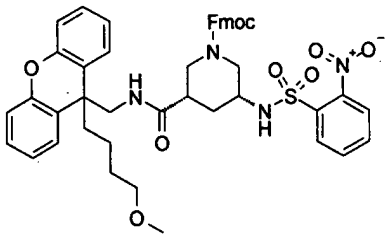
A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol) em DMF (2 mL), 1-bromo-propano (13 µL, 0,21 mmol) e K_2CO_3 (58 mg, 0,42 mmol) são adicionados à temperatura ambiente. Depois de agitar a 50°C durante a noite, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A concentração sob pressão reduzida e filtragem através de sílica-gel produzem o produto bruto. A uma solução do produto bruto em DMF (2 mL), ácido tioglicólico (20 µL, 0,28 mmol) e LIOH (14 mg, 0,56 mmol) é adicionado à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 4 horas, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O, secas sobre Na_2SO_4, e concentradas sob pressão reduzida e purificadas com sílica-gel para produzir o composto do título; ES-EM: M+H = 566; HPLC (Condição-A): t_R = 3,38 minutos

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzeno-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



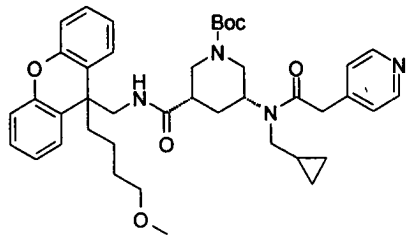
A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (1,2 g, 1,46 mmol) em DMF (10 mL), KF (420 mg, 7,3 mmols), Et_3N (0,41 mL, 2,9 mmols), e Boc_2O (410 mg, 1,9 mmol) são adicionados à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 2,5 horas à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A purificação através de cromatografia de coluna produz o composto do título; ES-EM: M+H = 709; HPLC (Condição-A): t_R = 4,18 minutos

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



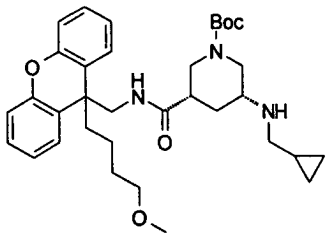
A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 1,5 mmol) em CH_2Cl_2/H_2O (5 mL/5 mL), cloreto de 2-nitrobenzenossulfonila (400 mg, 1,8 mmol), bicarbonato de sódio (380 mg, 3,6 mmols) são adicionados à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 3 horas à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A purificação através de cromatografia de coluna produz o composto do título; ES-EM: M+H = 831; HPLC (Condição-A): t_R = 4,72 minutos

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropilmetil-(2-piridin-4-il-acetil)-amino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



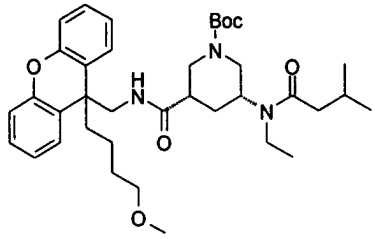
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(Ciclopropilmetil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (80 mg, 0,14 mmol) e cloridrato de ácido 4-piridilacético (30 mg, 0,17 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 697; HPLC (Condição-A): t_R = 3,35, 3,42 minutos. (Dois rotâmeros foram observados).

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(ciclopropilmetil-amino)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado através de alquilação de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(2-nitro-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,14 mmol), seguido por desnosilação empregando-se bromociclo-propano (0,02 mL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-propilamino-piperidin-1-carboxílico. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 578; HPLC (Condição-A): t_R = 3,43 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(3-metil-butiril)-amino]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-etilamino-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (92 mg, 0,16 mmol) e cloridrato de ácido 4-piridilacético (0,02 mL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do procedimento geral-Y. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-A): t_R = 5,39 minutos.

Exemplos 17 a 79

Os Exemplos seguintes listados na Tabela 1 são sintetizados por desproteção do grupo Boc ou Fmoc, analogamente ao Exemplo 15 como daqui em diante ou aqui acima descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

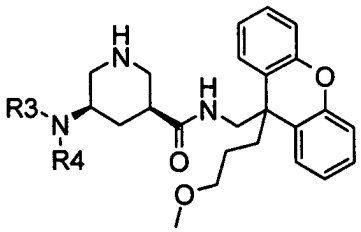
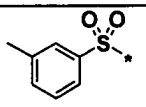
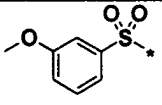
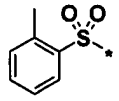
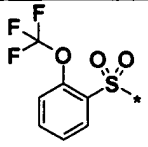
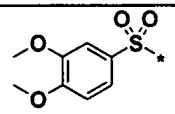
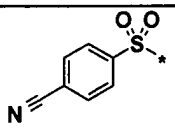
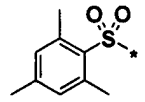
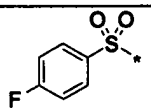
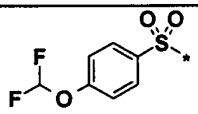
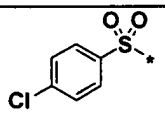
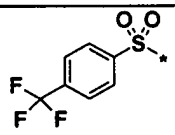
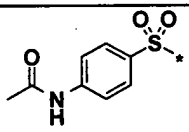
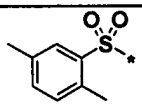
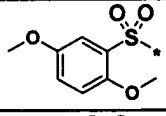
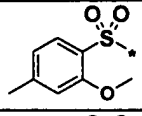
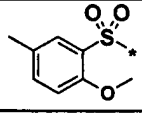
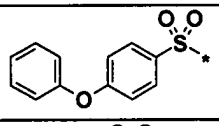
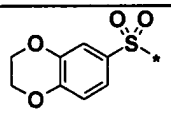
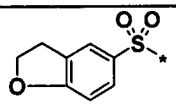
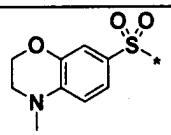
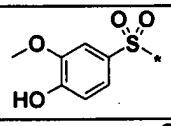
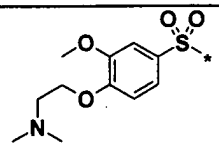
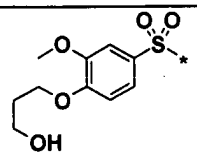
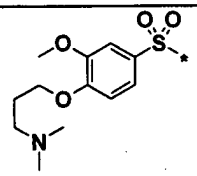
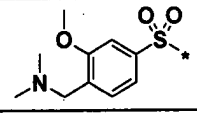
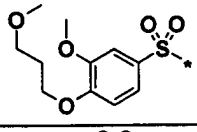
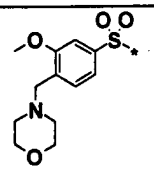
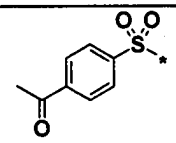
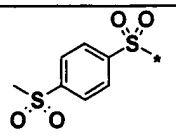
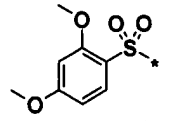
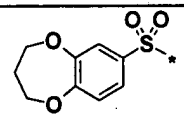
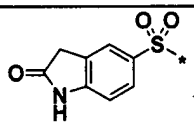
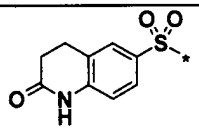
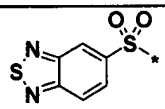
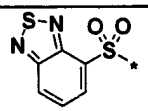
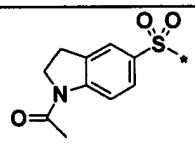
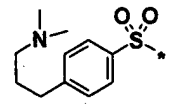
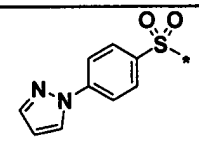
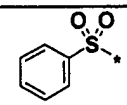
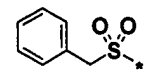
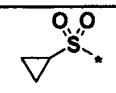
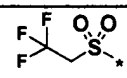


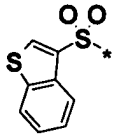
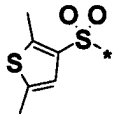
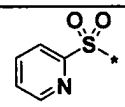
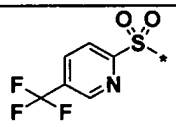
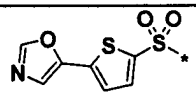
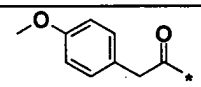
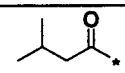
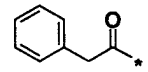
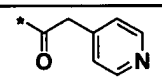
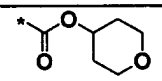
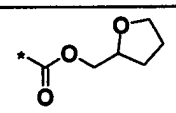
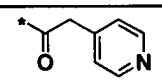
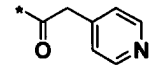
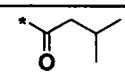
Tabela 1

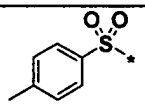
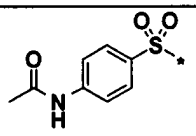
Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
17	- H		2,35 (B)	578
18	- H		2,38 (B)	594

Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
19	- H		2,98 (A)	578
20	- H		3,12 (A)	648
21	- H		2,84 (A)	624
22	- H		2,88 (A)	589
23	- H		3,22 (A)	606
24	- H		2,97 (A)	582
25	- H		1,76 (B)	630
26	- H		1,90 (B)	598
27	- H		1,88 (B)	632
28	- H		1,59 (B)	621
29	- H		1,79 (B)	592
30	- H		1,81 (B)	624
31	- H		1,85 (B)	608
32	- H		2,06 (B)	608

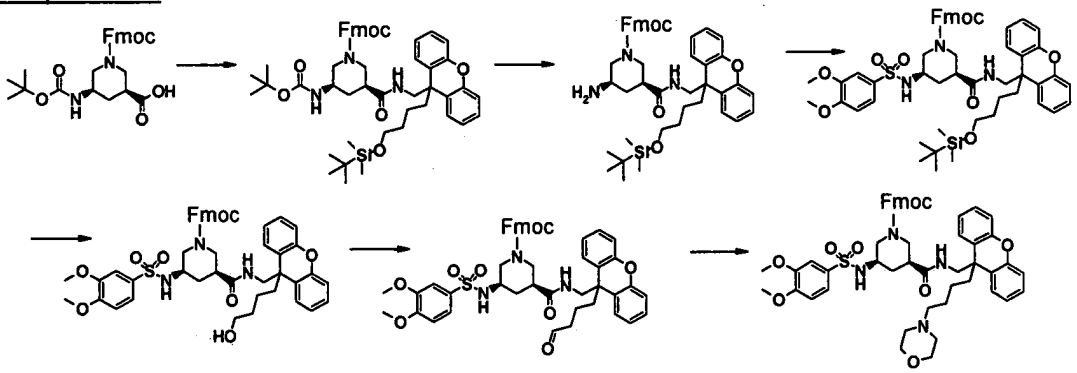
Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
33	- H		1,84 (B)	656
34	- H		1,67 (B)	621
35	- H		2,85 (A)	606
36	- H		2,90 (A)	635
37	- H		2,72 (A)	610
38	- H		2,40 (A)	681
39	- H		2,67 (A)	668
40	- H		2,40 (A)	695
41	- H		2,40 (A)	621
42	- H		2,97 (A)	682
43	- H		2,43 (A)	663
44	- H		1,66 (B)	606

Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
45	- H		1,63 (B)	642
46	- H		1,69 (B)	624
47	- H		1,71 (B)	636
48	- H		1,55 (B)	619
49	- H		1,57 (B)	633
50	- H		1,71 (B)	622
51	- H		1,68 (B)	622
52	- H		1,62 (B)	647
53	- H		2,43 (A)	649
54	- H		2,95 (A)	630
55	- H		1,69 (B)	564
56	- H		2,95 (A)	578
57	- H		2,55 (A)	502
58	- H		2,68 (A)	528
59	- H		2,88 (A)	570

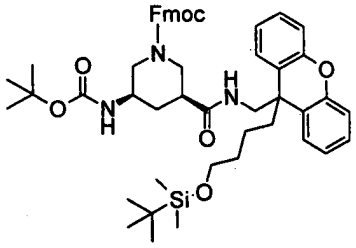
Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
60	- H		3,09 (A)	620
61	- H		3,09 (A)	598
62	- H		1,61(B)	565
63	- H		3,02 (A)	633
64	- H		2,82 (A)	637
65	- H		2,92 (A)	572
66	- H		2,84 (A)	508
67	- Et		3,10 (A)	570
68	- Me		2,70 (A)	516
69	- Et		2,79 (A)	530
70	- Et	- Et	2,35 (A)	480
71	- Et		2,63 (A)	494
72	- Et		2,34 (A)	571
73	- Et		2,88 (A)	580
74	- Et		2,93 (A)	580
75	- *n*Pr		2,44, 2,50 (A) dois rotâmeros	585
76			1,51 (B)	597
77	- Et		2,95 (A)	536

Nº	R4	R3	t_R (Condição)	MS (M+H)
78	- Me		1,81 (B)	592
79	- Me		1,60 (B)	635

Esquema 9



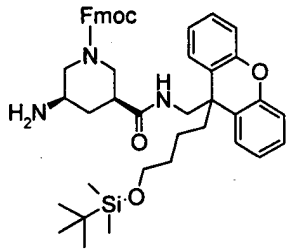
F1. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-terc-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico (1 g, 2 mmols) em DMF (5 mL) sob N_2 foi adicionado, à temperatura ambiente, EDCI.HCl (456 mg, 2 mmols) e HOAT (272 mg, 2 mmols). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante poucos minutos. Em seguida, C-{9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-il}-metilamina (795 mg, 2 mmols) foi adicionado. Depois de agitar à temperatura ambiente durante duas horas, H_2O foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com acetato de etila, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida à cromatografia em sílica-gel para produzir o composto do título como

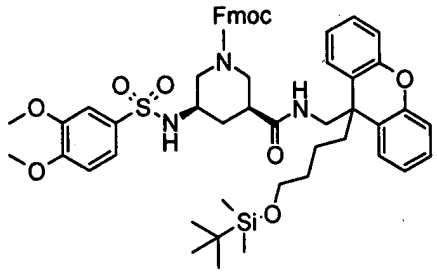
material amorfo branco. MS (M+H) =846; HPLC (Condição-A): t_R = 6,17 minutos.

F2. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



À solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (1,14 g, 1,3 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 foi adicionado 2,6-lutidina (0,98 mL, 8,4 mmols) e TMSOTf (0,78 mL, 4,2 mmols) a 0°C. A solução resultante é aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 4 horas. Em seguida, $NaHCO_3$ aq. sat. e MeOH foram adicionados, concentrados sob pressão reduzida para produzirem o composto do título. MS (M+H) =746; HPLC (Condição-A): t_R =4,77 minutos.

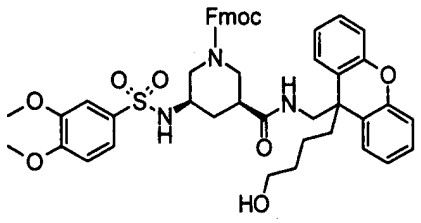
F3. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 foi adicionado cloreto de 3,4-dimetóxi benzenossulfonila (555 mg, 2,3 mmols) e DMAP cat. à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada à temperatura

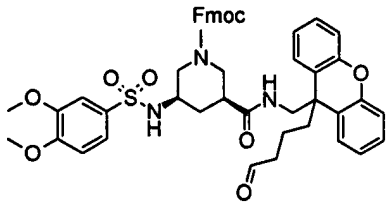
ambiente durante uma hora, e H_2O foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida à cromatografia de fase reversa para produzir o composto do título (1,05 g, 1,1 mmol) como material amorfo branco. MS (M+H) =946; HPLC (Condição-A): t_R =5,75 minutos.

F4. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-({9-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico (1,05 g, 1,1 mmol) em dioxano (5 mL) foi adicionado HCl aq. a 1 N (4 mL) à temperatura ambiente. Depois de agitar à temperatura ambiente durante 3 horas, HCl aq. 5 N (1 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante poucos minutos. $NaHCO_3$ aq. foi adicionado, a mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida à cromatografia em sílica para produzir o composto do título em produção quantitativa como material amorfo branco. MS (M+H) =832; HPLC (Condição-A): t_R = 3,98 minutos.

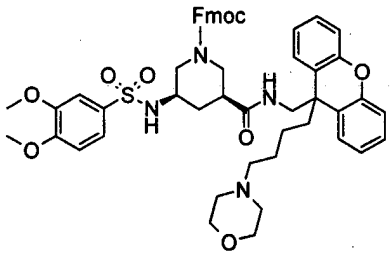
F5. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-oxo-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido

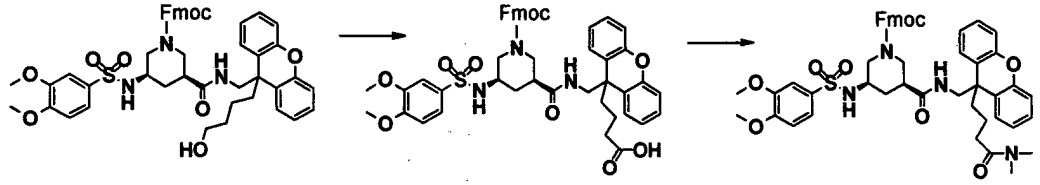
(3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (132,1 mg, 0,16 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) sob N_2 foi adicionado, periodinano de Dess-Martin (94,6 mg, 0,22 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e filtrada empregando-se sílica-gel para produzir o composto do título (151,7 mg, 0,155 mmol). MS (M+H) =830; HPLC (Condição-A): t_R = 4,24 minutos.

F6. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-morfolin-4-il-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico

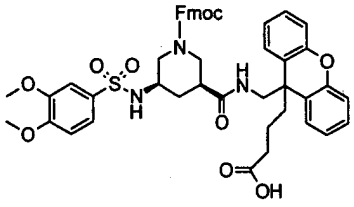


A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-oxo-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (151,7 mg, 0,155 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foi adicionado sob N2, ácido acético (20 µL, 0,35 mmol) e morfolina (19,9 µL, 0,23 mmol) a 0°C. Depois de agitar à temperatura ambiente durante poucos minutos, triacetoxiboroidreto de sódio (62,5 mg, 0,29 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A solução resultante foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 50 minutos. Depois de $NaHCO_3$ aq. foi adicionado, a mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título. ES-EM: (M+H) =901; HPLC (Condição-A): t_R = 3,37 minutos.

Esquema 10

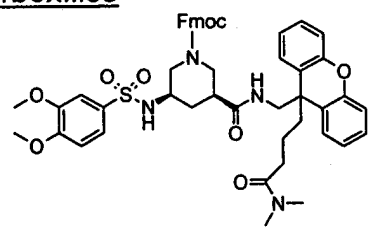


G1. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(3-carbóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-Dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(4-hidróxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (699,2 mg, 0,84 mmol) em CH_2Cl_2 (5 mL) foi adicionado sob N_2, periodinano de Dess-Martin (534,6 mg, 1,26 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 hora e filtrada através de uma almofada de sílica-gel, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. A seguir, ao resíduo obtido (346,2 mg), 2-metil-2-buteno (0,44 ml, 4,1 mmols) e Nah_2PO_4 (250 mg, 2,1 mmols) em uma mistura de *terc*-BuoH e H_2O (5/1) foi adicionado $NaClO_2$ (235 mg, 2,1 mmols, 80% de pureza) à temperatura ambiente. Depois de agitar à temperatura ambiente durante 1,5 hora, salmoura foi adicionada. A mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título (172,8 mg) como material amorfo branco. MS (M+H) =846; HPLC (Condição-A): t_R = 3,95 minutos.

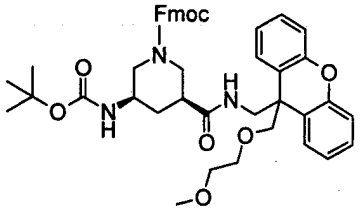
G2. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(3-dimetilcarbamoil-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



A uma solução de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(3-carbóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico em CH_2Cl_2 (5 mL) foi

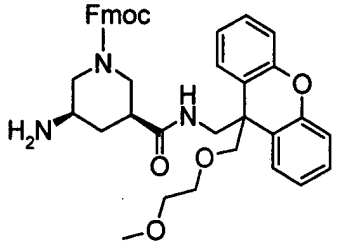
adicionado sob N_2, EDCI.HCl (54,7 mg, 0,24 mmol), HOAT (32,6 mg, 0,24 mmmol) e amina de trietila (160 µL, 1,16 mmol) à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante poucas minutos. Em seguida, sal de HCl de dimetil amina (160 mg, 1,96 mmol) foi adicionado. Depois de agitar à temperatura ambiente durante a noite, H_2O foi adicionado. A mistura de reação foi extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título como material amorfo branco. MS M+H = 873; HPLC (Condição-A): t_R =4,05 minutos.

G3. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-terc-butoxicarbonil-aminopiperidin-1,3-dicarboxílico (202,9 mg, 0,43 mmol) e C-[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (133,2 mg, 0,44 mmol) analogamente para a preparação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-({9-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-butil]-9H-xanten-9-ilmetil}-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico em F1 como material amorfo branco. ES-EM: M+H = 748; HPLC (Condição-A): t_R =4,68 minutos.

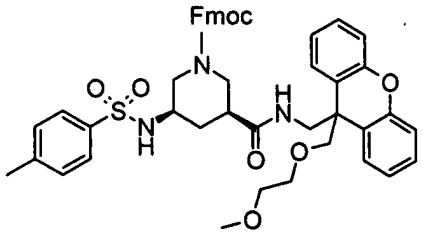
G4. Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado através de desproteção de

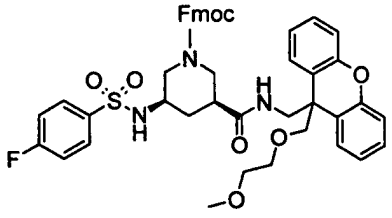
análogos de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico "procedimento geral, Esquema 6". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 648; HPLC (Condição-A): t_R =3,35 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



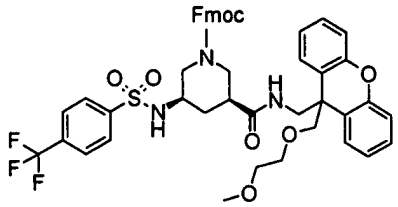
O composto do título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (336,8 mg, 0,52 mmol) e cloreto de p-tolueno sulfonila (118 mg, 0,62 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 802 (Condição-A); HPLC: t_R =4,70 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(4-flúor-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



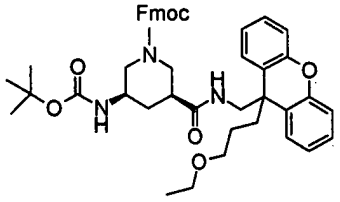
O composto do título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-flúor benzenossufonila de (40 mg, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 806; HPLC (Condição-A): t_R = 4,47 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(4-triflúor-metil-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



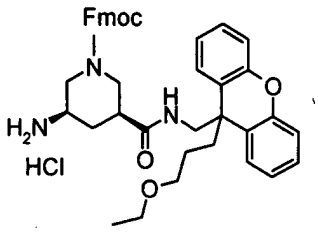
O composto do título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-amino-5-{[9-(2-metóxi-etoximetil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (104,7 mg, 0,15 mmol) e cloreto de 4-trifluorometil benzenossufonila (69,5 mg, 0,28 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 856; HPLC (Condição-A): t_R = 4,74 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



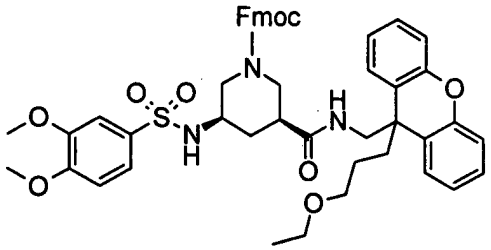
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-carboxílico (376,8 mg, 0,807 mmol) e C-[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (240,2 mg, 0,807 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 746; HPLC (Condição-B): t_R =2,36 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-amino-5-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



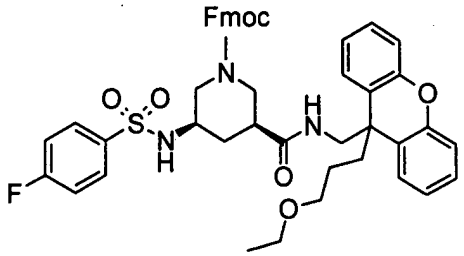
O composto do título é sintetizado através de desproteção de éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-5-{[9-(2-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (448,7 mg, 0,60 mmol) analogamente "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 646; HPLC (Condição-B): t_R =1,96 minuto.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3R,5S)-3-(3,4-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-5-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado através de sulfonilação de éster de 9H-fluoren-9-il-metila de ácido (3S,5R)-3-amino-5-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico (190,3 mg, 0,28 mmol) e sulfonilcloreto de 3,4-dimetóxi (72,6 mg, 0,31 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; um sólido branco; ES-EM: M+H = 846; HPLC (Condição-B): t_R =2,24 minutos.

Éster de 9H-fluoren-9-ilmetila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(3-etóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(4-flúor-benzenossulfonilamino)-piperidin-1-carboxílico



O intermediário TAI701,1 é sintetizado por sulfonilação do intermediário TAI699,2 (262,1 mg, 0,38 mmol) e sulfonilcloreto de 4-flúor (74,8 mg, 0,38 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema 6". Material amorfo branco; um sólido branco; ES-EM: M+H = 804; HPLC (Condição-B): t_R =2,28 minutos.

Exemplos 80 a 92

O Exemplo seguinte listado na Tabela 2 é sintetizado por desproteção de grupo Fmoc, analogamente ao Exemplo 15, tal como aqui a seguir ou aqui acima descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

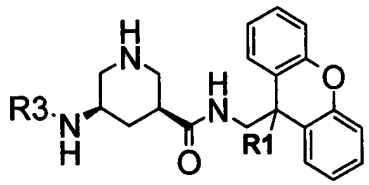
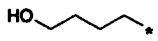
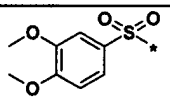
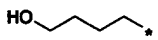
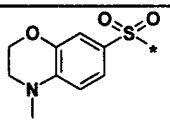
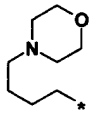
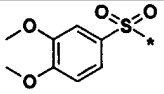
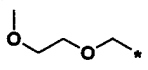
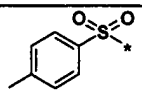
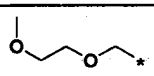
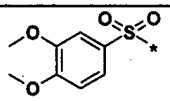
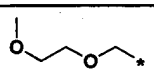
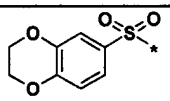
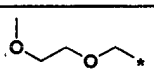
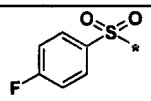
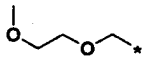
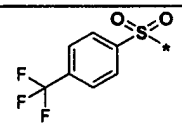
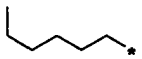
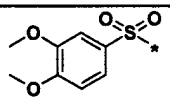
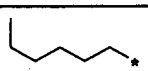
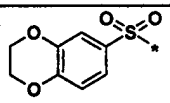
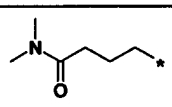
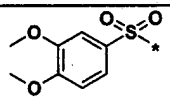
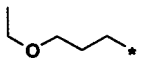
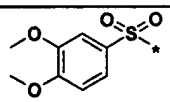
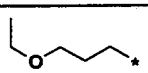
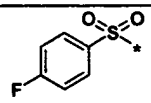
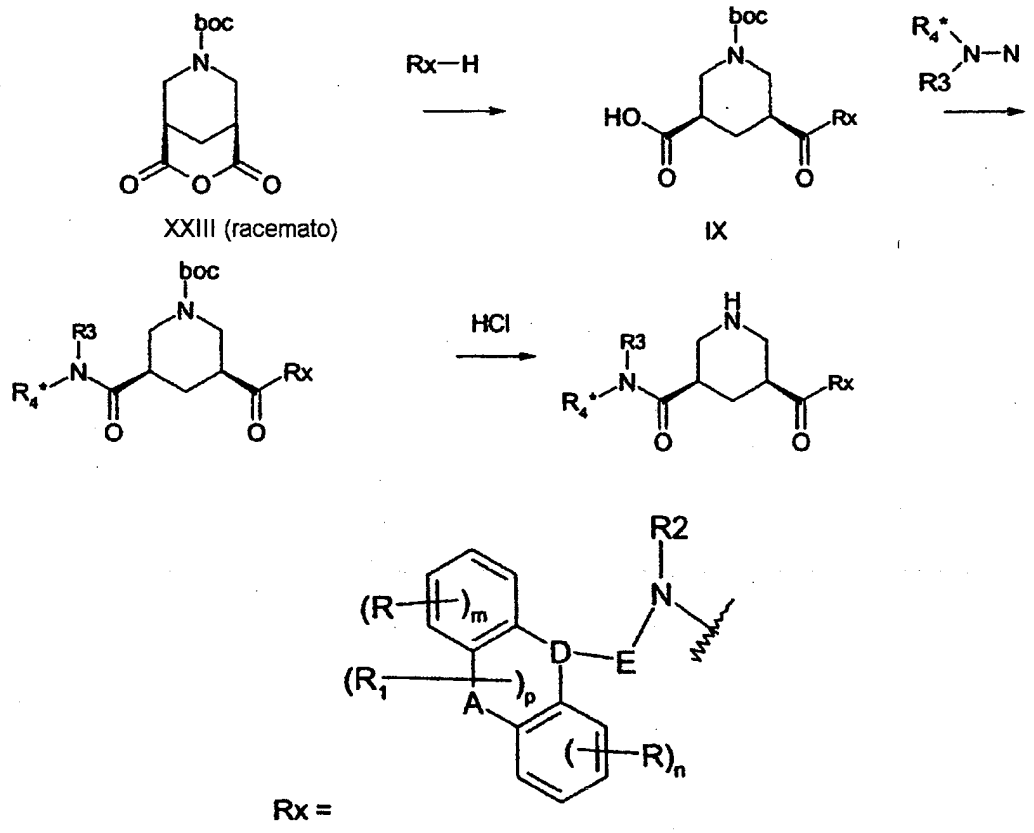


Tabela 2

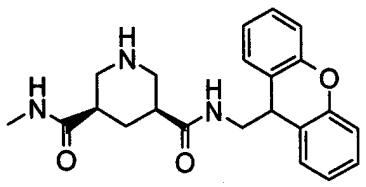
Nº	R1	R3	t_R minuto (condição de HPLC)	MS $[M+H]^+$
80			2,40 (A)	610
81			2,54 (A)	621
82			2,09 (B)	679
83			2,87 (B)	580
84			1,53 (B)	626
85			1,60 (B)	624
86			2,73 (B)	584
87			3,02 (B)	634
88			1,89 (B)	622
89			1,94 (B)	620
90			2,50 (B)	651
91			1,67 (B)	624
92			1,74 (B)	582

Esquema 6



R3 e R_4 * são como definidos nos materiais de partida, de preferência eles são dedutíveis dos exemplos seguintes, tal como é Rx:

Exemplo 93 (procedimento geral, Esquema 6): 5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-metilamida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico



HCl em dioxano (4 M, 0,1 mL é adicionado à temperatura ambiente a uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R*,5S*)-3-metilcarbamoil-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico em dioxano e a solução resultante é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Neste momento, ela é congelada e liofilizada para produzir um pó branco. EM: $[M+H]^+$ 380. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN +

0,1% de TFA /H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,0 minutos.

O material de partida é preparado como segue:

A) Éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1,3-dicarboxílico

Uma solução de éster de terc-butila de ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3,3,1]nonano-7-carboxílico (1,45 g, 5,7 mmols) (veja abaixo em e sob Esquema 7), dimetil-4-aminopiridina (70 mg) e trietilamina (1,6 mL, 11 mmols) em diclorometano (10 mL) é adicionado em gotas a uma solução de C-(9H-xanten-9-il)-metilamina em diclorometano (5 mL) a 0°C. A mistura de reação é aquecida à temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante uma hora antes de ser diluída com diclorometano e extraída com HCl aq. a 1M. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para deixar um resíduo, que é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/MeOH 95:5 a 9:1) para produzir o composto do título como um sólido amarelo.

MS (LC-MS): 410 $[M+H-C(CH3)3]^+$

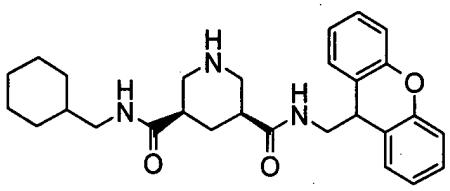
TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH 9:1) = 0,48.

B) Éster de *terc*-butila de ácido (3R*,5S*)-3-metilcarbamoil-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico

Uma solução de éster de 1-*terc*-butila de ácido (3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-1,3-dicarboxílico (380 mg, 0,8 mmol), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (425 mg, 1 mmol) e N-etildi-isopropilamina (0,28 mL, 1,6 mmol) em CH_2Cl_2 e acetonitrila é agitada durante 10 minutos à temperatura ambiente. Em seguida sal de cloridrato de metil amina (55 mg, 0,8 mmol) é adicionado e a reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente. A suspensão é filtrada e os solventes são evaporados para produzir um resíduo, que é dividido entre acetato de etila e $NaHCO_3$ aq. sat.. A fase aquosa é novamente extraída com acetato de etila antes das fases orgânicas combinadas serem lavadas com HCl aq. a 2N e salmoura, secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas para produzir um resíduo, que é purificado

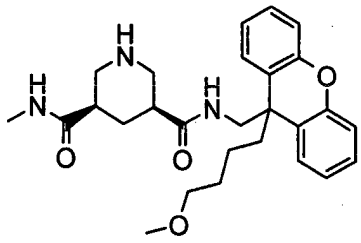
através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para produzir o composto do título como um sólido amarelo. MS (LC-MS): 480 $[M+H]^+$. TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) = 0,25.

Exemplo 94: 5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-cicloexilmetil-amida ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico



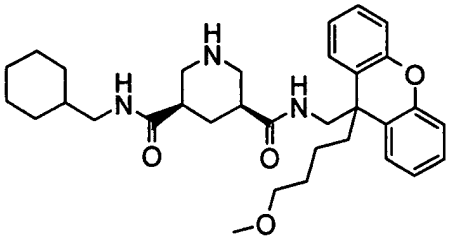
O composto do título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo 15 empregando cicloexil-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 462. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA /H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 3,5 minutos.

Exemplo 95: 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida}5-metilamida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico



O composto do título é analogamente preparado tal como descrito no Exemplo X empregando C-[9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 466. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA/H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 4,5 minutos.

Exemplo 96: 5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida} de 3-cicloexilmetil-amida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico:

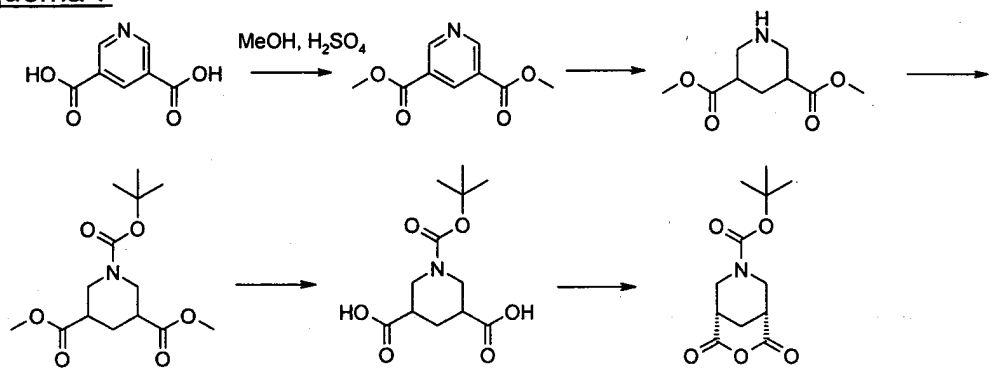


O composto do título é analogamente preparado tal como

descrito no Exemplo 15 empregando C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cicloexil-metilamina. EM: $[M+H]^+$ 548. t_R (HPLC, Nucleosil C18; 5 - 100% de CH_3CN + 0,1% de TFA /H_2O + 0,1% de TFA durante 8 minutos, fluxo 1,5 ml/min): 5,2 minutos.

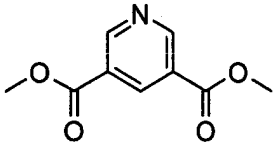
Preparação de anidrido cíclico XXIII mostrado como intermediário no Esquema 6:

Esquema 7



XXIII

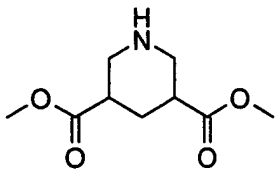
A: Éster de dimetila de ácido piridina-3,5-dicarboxílico



Ácido 3,5-piridinadicarboxílico (1,5 g, 63 mmols) e H_2SO_4 conc. (0,9 mL) em MeOH (15 mL) são aquecidos em um forno de microondas a 120°C durante duas horas. O solvente é evaporado para produzir um resíduo que é dividido entre acetato de etila e $NaHCO_3$ aq. sat.. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir um sólido amarelo-claro.

MS (LC-MS): 196 $[M+H]^+$. TLC, Rf (acetato de etila/hexano 1:1) = 0,56.

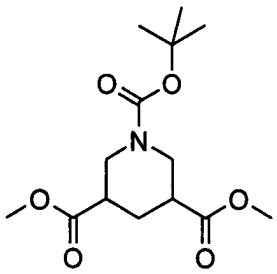
B: Éster de dimetila de ácido piperidin-3,5-dicarboxílico



Éster de dimetila de ácido piridina-3,5-dicarboxílico (5,3 g, 27 mmols) e Rh/PtO_2 (0,5 g) em MeOH (200 mL) são agitados sob hidrogênio

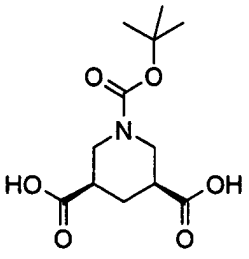
durante a noite. A mistura resultante é filtrada e os solventes são evaporados para deixar um óleo marrom. MS (LC-MS): 202 $[M+H]^+$

C: Éster de 3,5-dimetila de éster de 1-*terc*-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



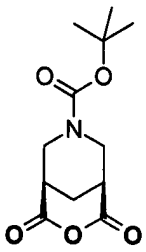
Uma solução de éster de dimetila de ácido piperidin-3,5-dicarboxílico (5,4 g, 26,8 mmols) em CH_2Cl_2 (55 mL) é tratada com Boc_2O (6,4 g, 29,5 mmols) e a reação é agitada durante a noite à temperatura ambiente. A reação é extinguida com HCl aq. a 0,1 N e a fase orgânica é lavada com HCl aq. a 0,1 N. As fases aquosas combinadas são extraídas duas vezes com CH_2Cl_2/MeOH (9/1) antes das fases orgânicas combinadas serem secas sobre Na_2SO_4, filtradas e evaporadas. O resíduo resultante é purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (eluente: CH_2Cl_2/MeOH 95:5) para produzir o composto do título como um sólido amarelo. MS (LC-MS): 302 $[M+H]^+$. TLC, Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95:5) = 0,5.

D: Éster de 1-*terc*-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



A uma solução de éster de 3,5-dimetila de éster de 1-terc-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (6,8 g, 22,5 mmols) em MeOH/água (4:1, 120 mL), K_2CO_3 (9,4 g, 68 mmols) é adicionado. A reação é agitada ao refluxo durante a noite. O MeOH é evaporado e o resíduo é extraído com diclorometano e HCl aq. a 1 N. A fase orgânica é seca sobre Na_2SO_4, filtrada e evaporada para produzir um sólido amarelo-claro. MS (LC-MS): 274 $[M+H]^+$.

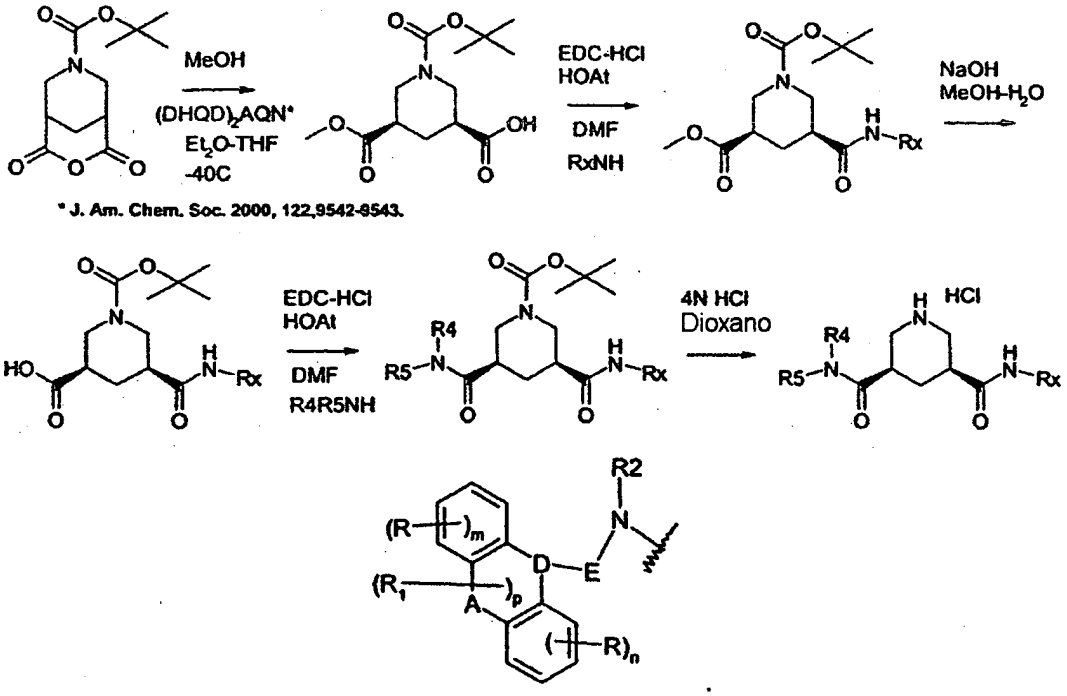
E: éster de terc-butila de ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3,3,1]nonano-7-carboxílico



Uma suspensão de éster de 1-terc-butila de ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (1 g, 3,6 mmols) em anidrido acético (20 mL) é aquecida ao refluxo durante duas horas. A mistura de reação é evaporada 3 vezes com tolueno antes de ser seca sob vácuo elevado à temperatura ambiente durante a noite para produzir um sólido amarelo. MS (LC-MS): 278 $[M+Na]^+$.

Sínteses assimétricas

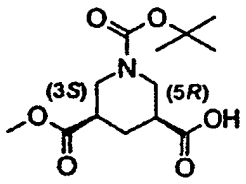
Esquema 8



R_5 e R_6 são como definidos nos materiais de partida, de preferência eles são dedutíveis dos exemplos seguintes, tal como é Rx:

Dessimetrização assimétrica

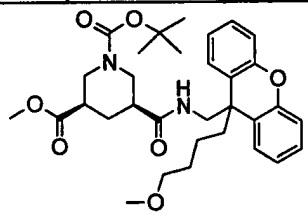
i) Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,5R)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico



À solução de éster de terc-butila de ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3,3,1]nonano-7-carboxílico (401,5 mg, 1,57 mmol) e $(DHQD)_2AQN$ comercialmente disponível (423,6 mg, 0,47 mmol, 95% de pureza) [a] dissolvida em Et_2O (60 mL) e THF (20 mL) sob N_2, MeOH (0,64 mL, 15,67 mmols) é adicionado a -40°C. Depois de agitar nesta temperatura durante 24 horas e ácido cítrico aq. sat. é adicionado. A mistura de reação é extraída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 e submetida à cromatografia em sílica para produzir o composto do título (404,3 mg) em 89% de produção como 98% de ee. Material amorfo branco; ES-EM: M+H-tBu =232; HPLC: t_R =2,73 minutos. HPLC quiral (coluna: CHIRALPAH AD-H (0,46 cm X 25 cm), eluente: hexano/i-prOH = 95/5, taxa de fluxo: 0,5 mL/min, detecção: UV 210 nm, temperatura: RT) t_R = 33,25 minutos para éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico, 35,56 minutos para éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,5R)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico,

[a] Chen, Y.; Tian, S-K.; Deng, Li. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*,9542-9543.

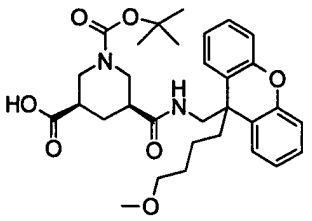
ii) Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,5R)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (2,13 g, 7,4 mmols) e C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (2,20 g, 7,4 mmols) analogamente para a preparação de "procedimento geral, Esquema X sem trietilamina". material amorfo branco.

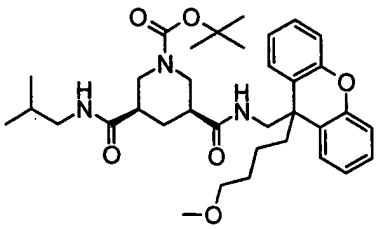
ES-EM: M+H = 567; HPLC (Condição-B): t_R =2,07 minutos.

iii) Éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



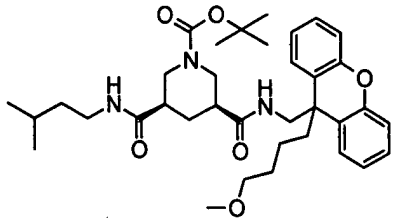
A uma solução de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (4,00 g, 7,10 mmols) em dioxano (30 mL) sob N_2, NaOH aq. a 1 N (10 mL) é adicionado a 0°C. Depois de agitar nesta temperatura durante 3 horas, HCl aq. a 1 N (10 mL) e $KHSO_4$ aq. sat. são adicionados à solução. A mistura de reação é extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título (3,90 g, 7,1 mmols). Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 553; HPLC (Condição-B): t_R=1,94 minuto.

iv) Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-isobutilcarbamoil-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



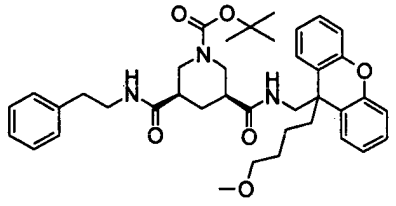
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e isobutilamina (17,9 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 608; HPLC (Condição-B): t_R =3,97 minutos.

Éster de *terc*-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3-metil-butilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico



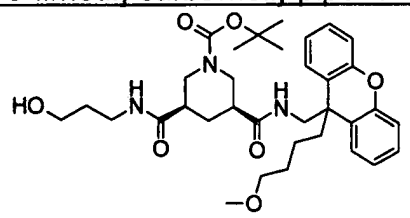
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e 3-metil-butilamina (25 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 622; HPLC (Condição-B): t_R =2,10 minutos.

Éster de *terc*-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e fenetilamina (26,3 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-B): t_R = 2,08 minutos.

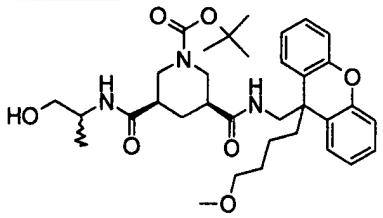
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(3-hidróxi-propilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e 3-amino-

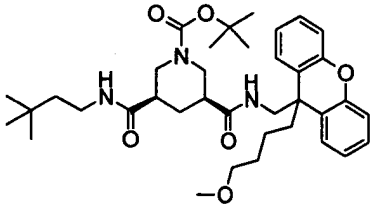
propan-1-ol (16,1 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-B): t_R =1,83 minuto.

Mistura de partes iguais de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((S)-2-hidróxi-1-metil-etilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((R)-2-hidróxi-1-metil-etilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



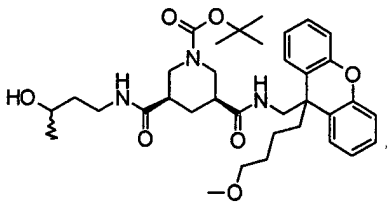
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e DL-2-amino-propan-1-ol (16,3 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-B): t_R = 1,85 minuto.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



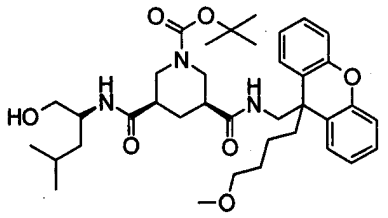
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e 3,3-Dimetil-butilamina (28,2 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-B): t_R =2,14 minutos.

Mistura de partes iguais de éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((R)-3-hidróxi-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico e éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((S)-3-hidróxi-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



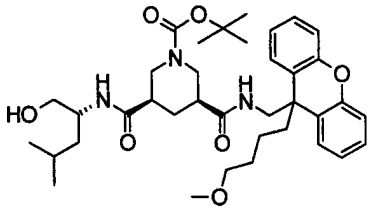
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e DL-1-amino-propan-2-ol (16,2 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-B): t_R =1,84 minuto.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((S)-1-hidroximetil-3-metil-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



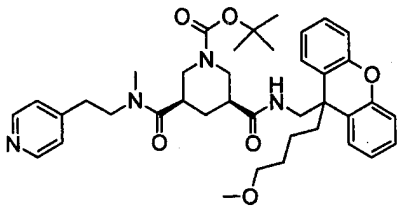
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e (S)-Leucinol (26,8 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 652; HPLC (Condição-B): t_R =1,99 minuto.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-((R)-1-hidroximetil-3-metil-butilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



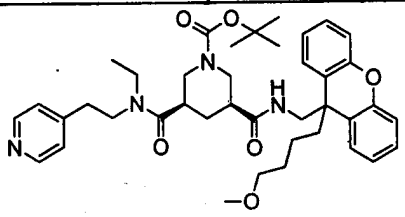
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e (R)-Leucinol (26,8 µL, 0,21 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 652; HPLC (Condição-B): t_R = 1,96 minuto.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[metil-(2-piridin-4-il-etil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico



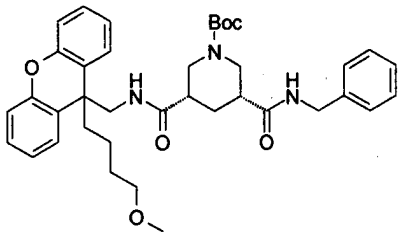
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e sal de 2HCl de metil-(2-piridin-4-il-etil)-amina (45 mg, 0,22 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo amarelo. ES-EM: M+H = 671; HPLC (Condição-A): t_R =3,09 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(2-piridin-4-il-etil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



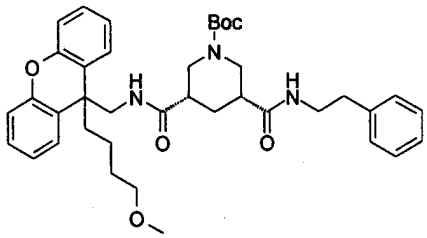
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e sal de 2HCl de etil-(2-piridin-4-il-etil)-amina (91,3 mg, 0,41 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-ii)". material amorfo amarelo. ES-EM: M+H = 685; HPLC (Condição-A): t_R =3,17 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-benzilcarbamoil-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



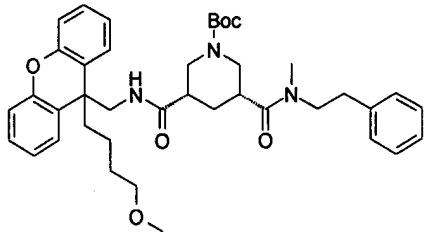
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (83 mg, 0,15 mmol) e benzil amina (20 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 642; HPLC (Condição-A): t_R = 4,03 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5R*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenetil-carbamoil-piperidin-1-carboxílico



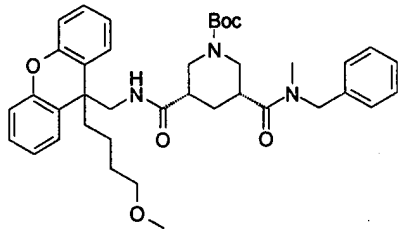
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (83 mg, 0,15 mmol) e fenetil amina (23 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-A): t_R = 4,15 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5R*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(metil-fenetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



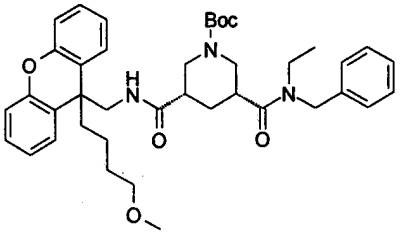
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (83 mg, 0,15 mmol) e *N*-metilfenetil amina (26 µL, 0,18 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 670; HPLC (Condição-A): t_R = 4,32 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(benzil-metil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



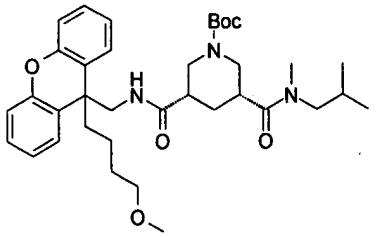
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e N-metilbenzil amina (0,026 mL, 0,2 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-A): t_R = 4,24 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(benzil-etil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



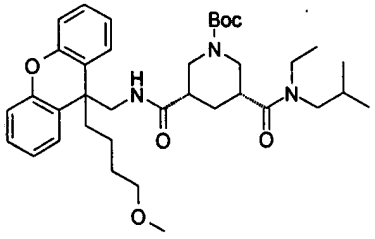
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e *N*-etilbenzil amina comercialmente disponível (0,03 mL, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 670; HPLC (Condição-A): t_R = 4,39 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(isobutil-metil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



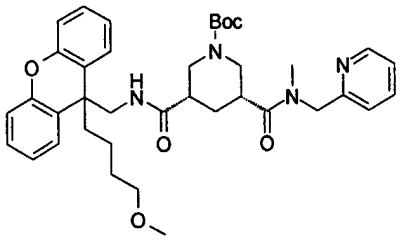
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e material conhecido, cloridrato de N-isobutil metil amina de (25 mg, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 622; HPLC (Condição-A): t_R = 4,17 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(etil-isobutil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



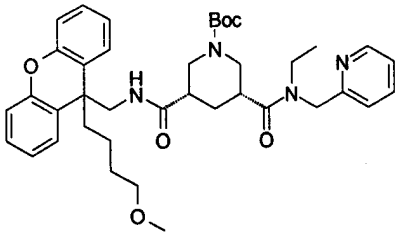
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e material conhecido, *N*-isobutil etil amina (27 mg, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-A): t_R = 4,34 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(metil-piridin-2-ilmetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



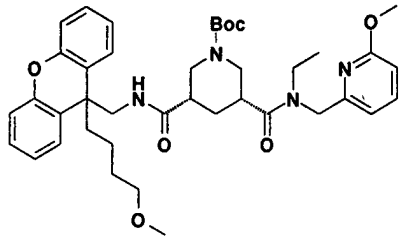
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e *N*-metil-N-(2-piridilmetil) amina comercialmente disponível (32 mg, 0,20 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 657; HPLC (Condição-A): t_R = 3,15 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(etil-piridin-2-ilmetil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



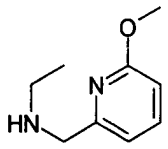
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e *N*-etil-N-(2-piridilmetil) amina comercialmente disponível (40 mg, 0,20 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 671; HPLC (Composto-A): t_R = 3,22 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



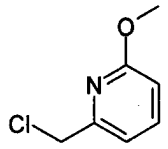
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e Etil-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina (61 mg, 0,37 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Amorfo branco; ES-EM: M = 701; HPLC (Condição-B): t_R = 2,11 minutos.

Etil-(6-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina



O composto do título é sintetizado por aminação de 2-clorometil-6-metóxi-piridina (126 mg, 0,80 mmol) e Etilamina a 2 M em THF (8 mL, 16,0 mmol) analogamente para a preparação do Exemplo A. óleo amarelo; ES-EM: M+H = 167; HPLC (Condição-B): t_R = 1,16 minuto.

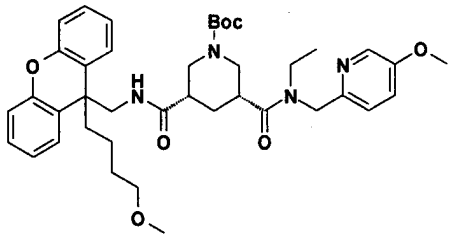
2-Clorometil-6-metóxi-piridina



Uma solução de (6-metóxi-piridin-2-il)-metanol (334 mg, 2,40 mmols) e Et_3N (0,50 ml, 3,60 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) é adicionada em gotas a Mscl (0,22 mL, 2,88 mmols) a 0°C. A mistura de reação é aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 18 horas antes de ser diluída com CH_2Cl_2 e extraída com H_2O. A fase orgânica é seca sobre $MgSO_4$, filtrada e evaporada para deixar um resíduo que é purificado através de cromatografia

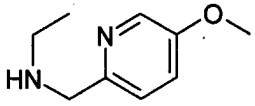
instantânea em sílica-gel (eluição: EtOAc: Hexano 3:7) para produzir o composto do título como um óleo amarelo; ES-EM: M+H = 167; HPLC (Condição-B): t_R = 1,16 minuto.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



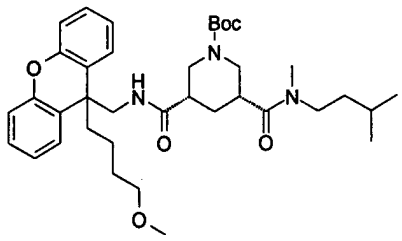
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina (33 mg, 0,20 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Amorfo branco; ES-EM: M = 701; HPLC (Condição-B): t_R = 1,83 minuto.

Etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina



Etil-(5-metóxi-piridin-2-ilmetil)-amina é sintetizado por aminação de 2-clorometil-5-metóxi-piridina (*Inorganic Chemistry*, 42(8), 2639-2653; 2003) (215 mg, 1,31 mmol) e Etilamina a 2 M em THF (3,4 mL, 6,65 mmols) analogamente para a preparação do Exemplo A. óleo marrom; ES-EM: M+H = 167; HPLC (Condição-B): t_R = 1,19 minuto.

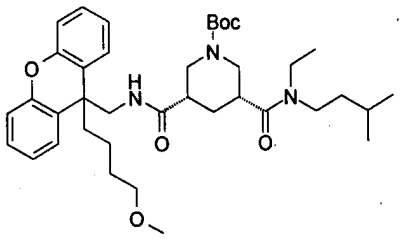
Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[metil-(3-metil-butil)-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-

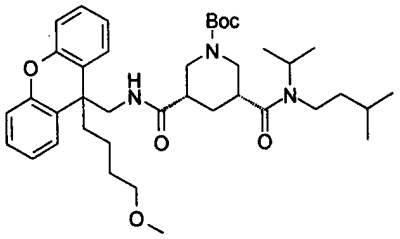
carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e cloridrato de *N*-metil(3-metilbutil) amina (27 mg, 0,2 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 636; HPLC (Condição-A): t_R = 4,39 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



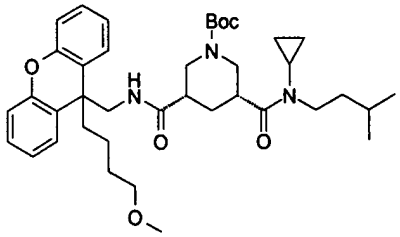
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e cloridrato de N-etil(3-metilbutil) amina (34 mg, 0,22 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 650; HPLC (Condição-A): t_R = 4,55 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[isopropil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



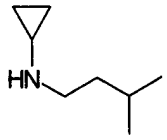
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (90 mg, 0,16 mmol) e material conhecido, cloridrato de *N*-isopropil(3-metilbutil) amina (27 mg, 0,16 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 664; HPLC (Condição-A): t_R = 4,75 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



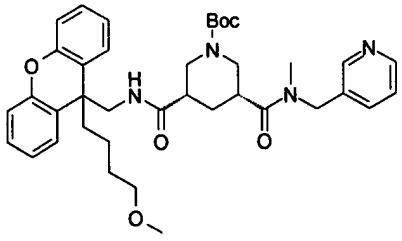
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e Ciclopropil-(3-metil-butil)-amina (65 mg, 0,5 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo incolor; ES-EM: M+H = 662; HPLC (Condição-A): t_R = 4,67 minutos.

Exemplo A; Ciclopropil-(3-metil-butil)-amina



A uma solução de ciclopropilamina (0,7 mL, 10 mmols) em DMF (40 mL), 1-bromo-3-metilbutano (0,4 mL, 3,3 mmols) é adicionado a 0°C. Depois de agitar durante 7 horas, a mistura de reação é diluída com H_2O e extraída com n-Hexano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O e secas sobre Na_2SO_4. A concentração sob pressão reduzida e filtragem produzem o composto do título; ES-EM: M+H = 127; Rf = 0,18 (MeOH: CH_2Cl_2 = 1:4).

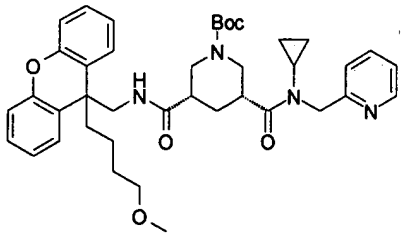
Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(metil-piridin-3-ilmetil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (118 mg, 0,21 mmol) e *N*-metil-N-(3-

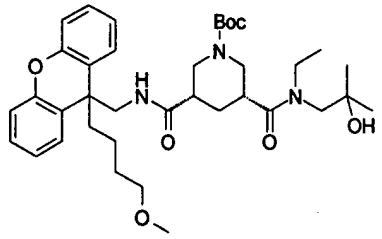
piridilmetil) amina comercialmente disponível (40 mg, 0,32 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 657; HPLC (Condição-A): t_R = 3,09 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(ciclopropil-piridin-2-ilmetil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



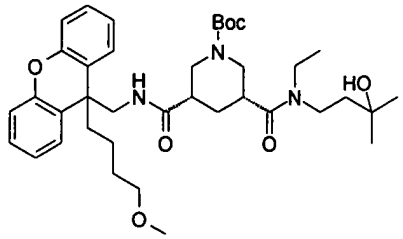
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (138 mg, 0,25 mmol) e N-(piridin-2-ilmetil)ciclopropanamina comercialmente disponível (41 mg, 0,33 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 683; HPLC (Condição-A): t_R = 3,27 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(2-hidróxi-2-metil-propil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



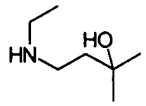
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (118 mg, 0,21 mmol) e 1-etilamino-2-metil-propan-2-ol de material conhecido (50 mg, 0,33 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 652; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(3-hidróxi-3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



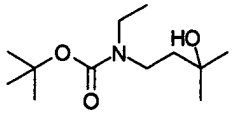
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (129 mg, 0,23 mmol) e 4-etilamino-2-metil-butan-2-ol de material conhecido (50 mg, 0,28 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 666; HPLC (Condição-A): t_R = 3,72 minutos.

4-Etilamino-2-metil-butan-2-ol



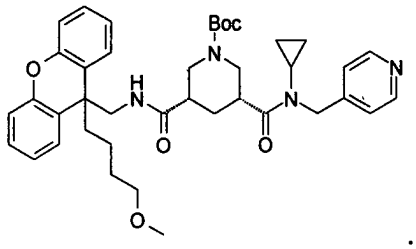
Éster de terc-butila de ácido etil-(3-hidróxi-3-metil-butil)-carbâmico (65 mg, 0,28 mmol) é tratado com solução de HCl a 4N em 1,4-dioxano (3 mL) à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título. O material é empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Éster de terc-butila de ácido etil-(3-hidróxi-3-metil-butil)-carbâmico



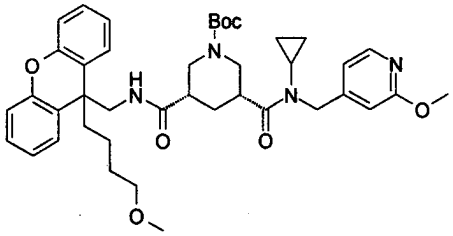
Éster de 5-etila de éster de 1-terc-butila de ácido 2-etil-pentanodioico (200 mg, 0,82 mmol) em Et_2O (1 mL) é tratado com MeMgBr (2,7 mL, 2,5 mmols) durante uma hora à temperatura ambiente. A mistura de reação é despejada em HCl aq. com gelo, e a camada aquosa é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secas (Na_2SO_4). O resíduo orgânico combinado é purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto do título como um óleo incolor; ES-EM: M+H = 232; HPLC (Condição-A): t_R = 2,95 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(ciclopropil-piridin-4-ilmetil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



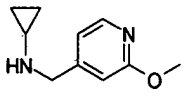
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (110 mg, 0,20 mmol) e N-(piridin-4-ilmetil)ciclopropanamina comercialmente disponível (50 mg, 0,33 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 683; HPLC (Condição-A): t_R = 3,27 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropil-(2-metóxi-piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



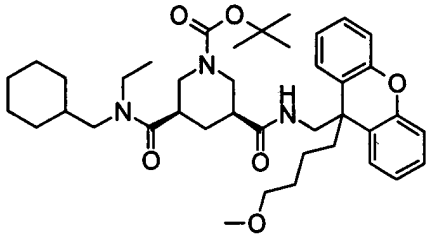
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (110 mg, 0,20 mmol) e Ciclopropil-(2-metóxi-piridin-4-ilmetil)-amina (50 mg, 0,3 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Pó branco; ES-EM: M+H = 713; HPLC (Condição-A): t_R = 3,70 minutos.

Ciclopropil-(2-metóxi-piridin-4-ilmetil)-amina



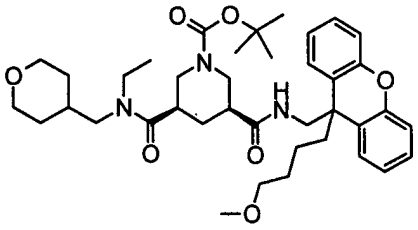
O composto do título é sintetizado por alquilação de ciclopropilamina (0,54 mL, 6,9 mmols) através de 4-clorometil-2-metóxi-piridina de material conhecido (265 mg, 1,4 mmol) analogamente para a preparação do Exemplo A. Óleo incolor. O produto bruto é empregado sem purificação.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-(cicloexilmetil-etil-carbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e ciclo-hexanometilamina (51 mg, 0,36 mmol) (veja por exemplo *J. Am. Chem. Soc.* 1939, *61*, 91.) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 676; HPLC (Condição-B): t_R = 2,29 minutos.

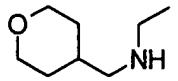
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[etil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e cloridrato de

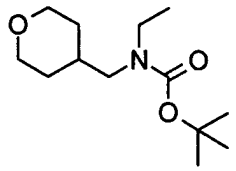
etil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil) amina (52 mg, 0,36 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". material amorfo branco. ES-EM: M+H = 678; HPLC (Condição-B): t_R = 2,08 minutos.

Cloridrato de etil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil) amina



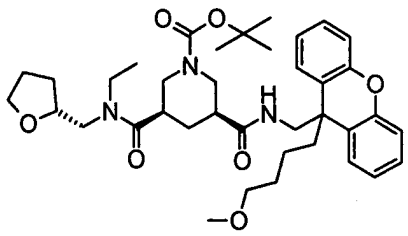
Uma solução de éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico em ácido clorídrico a 4N em 1,4-dioxano (10 mL) é agitada à temperatura ambiente durante uma hora. O dioxano é removido sob pressão reduzida para produzir o composto do título. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 144; HPLC (Condição-B): t_R = 1,41 minuto.

Éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico



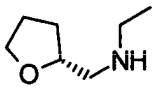
A uma solução de éster de terc-butila de ácido N-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico (175 mg, 0,80 mmol) (veja por exemplo WO2004018433) em THF é adicionado solução de THF a 1,0 M de NHMDS (1,62 ml, 1,62 mmol) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação é agitada durante 0,5 hora à temperatura ambiente e em seguida iodeto de etila (623 mg, 4,0 mmols) é adicionado. Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, a reação é extinguida com H_2O. A mistura resultante é extraída com AcOEt, lavado com salmoura, seca ($MgSO_4$), e concentrada para produzir éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 244; HPLC (Condição-B): t_R = 2,08 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-{etil-[(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metil]-carbamoil}-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



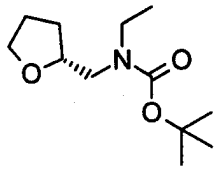
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (100 mg, 0,18 mmol) e cloridrato de Etil-[(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metil]-amina (60 mg, 0,27 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 664; HPLC (Condição-B): t_{Rt} = 2,13 minutos.

Cloridrato de etil-[(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metil]-amina



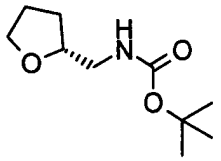
O composto do título é sintetizado pela desproteção de éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metil]-carbâmico (455 mg, 0,79 mmol) analogamente para a preparação de cloridrato de etil-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil) amina. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 130; HPLC (Condição-A): t_R = 1,41 minuto.

Éster de terc-butila de ácido etil-[(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metil]-carbâmico



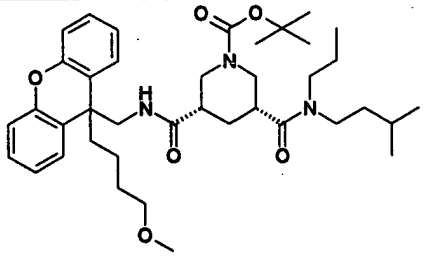
O composto do título é sintetizado por alquilação de éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il) metil]-carbâmico (455 mg, 0,79 mmol) analogamente para a preparação de éster de terc-butila de ácido N-etil-N-(tetra-hidro-piran-4-ilmetil)-carbâmico. Material amorfo branco; ES-EM: M+H = 230; HPLC (Condição-B): t_R = 2,10 minutos.

Éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metil]-carbâmico



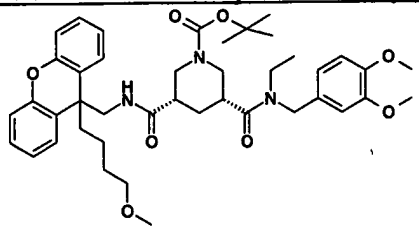
A uma solução de C-[(R)-1-(Tetra-hidro-furan-2-il)]-metilamina (1,0 g, 9,9 mmols) em diclorometano (20 mL) a 0°C é adicionada amina de trietila (1,58 mL, 11,9 mmols) seguida por uma solução de dicarbonato de di-*terc*-butila (2,16 g, 9,9 mmols) em diclorometano (5 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante uma hora, a reação é extinguida com H_2O. A mistura resultante é lavada com $KHSO_4$ sat. (aq.) (20 mL), salmoura, seca ($MgSO_4$), e concentrada para produzir éster de terc-butila de ácido [(R)-1-(tetra-hidro-furan-2-il)metil]-carbâmico. Óleo incolor; ES-EM: M+H = 202; HPLC (Condição-B): t_R = 1,90 minuto.

Éster de terc-butila de ácido (3S,5R)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-[(3-metil-butil)-propil-carbamoil]-piperidin-1-carboxílico



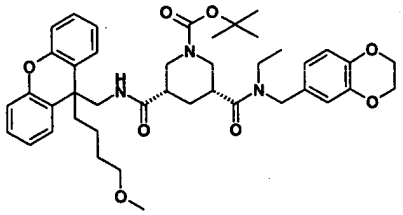
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (121,6 mg, 0,22 mmol) e cloridrato de N-propilisoamilamina (0,22 mmol) (J. Am. Chem. *Soc.* 1944, 66, 82) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 663; HPLC (Condição-B): t_R = 2,28 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(3,4-dimetóxi-benzil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



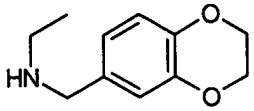
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (176,9 mg, 0,32 mmol) e N-etil-3,4-dimetoxibenzenometanoamina (0,32 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 729; HPLC (Condição-B): t_R = 2,07 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (117,8 mg, 0,21 mmol) e (2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-etil-amina (0,43 mmol) analogamente para a preparação do geral "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 727; HPLC (Condição-B): t_R = 2,11 minutos.

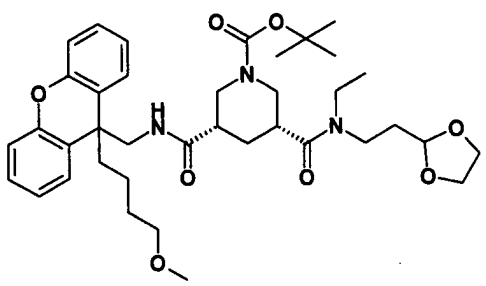
Exemplo B; (2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-etil-amina



Uma mistura de 3,4-etilenodioxibenzaldeído (514,7 mg, 3,14 mmols), etilamina a 2M em THF (1,56 mL, 3,14 mmols) em THF (16 mL) é agitada sob N2 à temperatura ambiente durante 5 horas, em seguida $NaBH_4$

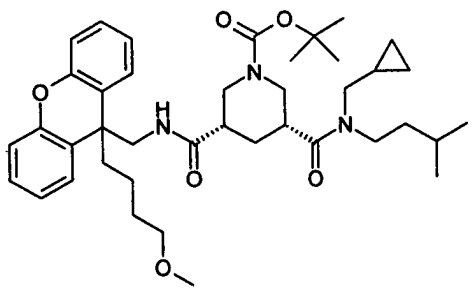
(731 mg, 3,45 mmols) é adicionado a 0°C. Após agitação à temperatura ambiente durante 18 horas, a mistura de reação permanece em vácuo, adicionado HCl a 1N a 0°C e extraído com Et_2O. As fases inorgânicas combinadas são adicionadas a NaOH a 1N a 0°C, extraídas com Et_2O e secas (Na_2SO_4). Concentração sob pressão reduzida, adicionado HCl-dioxano a 4N, e a vácuo para produzir o composto do título como material amorfo branco; ES-EM: M = 193; HPLC (Condição-B): t_R = 1,20 minuto.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (175,6 mg, 0,32 mmol) e N-etil-1,3-dioxolano-2-etanamina (0,32 mmol) (veja por exemplo US 1989/0905) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 679; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos.

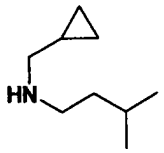
Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-

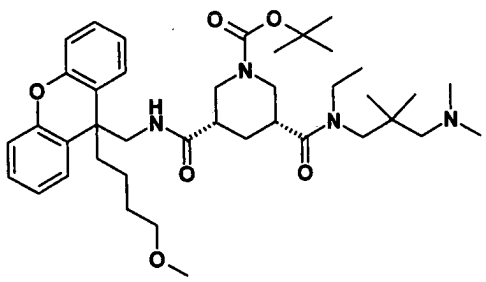
carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (143,7 mg, 0,26 mmol) e ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-amina (46,2 mg, 0,26 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 675; HPLC (Condição-B): t_R = 2,29 minutos.

Ciclopropilmetil-(3-metil-butil)-amina



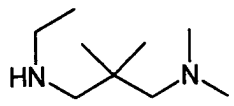
O composto do título é sintetizado por condensação de isoamilamina (500 mg, 5,74 mmols), ciclopropanocarboxaldeído (428 µL, 5,74 mmols) analogamente para a preparação do Exemplo B. Material amorfo branco; ES-EM: M = 679; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3R,5S)-3-[(3-Dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-etil-carbamoil]-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (126,3 mg, 0,23 mmol) e N'-etil-2,2,N,N-tetrametil-propano-1,3-diamina (44,5 mg, 0,23 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 692; HPLC (Condição-B): t_R = 1,83 minuto.

N'-Etil-2,2,N,N-tetrametil-propano-1,3-diamina



O composto do título é sintetizado por condensação de N,N,2,2-

tetrametil-1,3-propano-diamina (500 mg, 3,84 mmols), acetoaldeído (215 µL, 3,84 mmols) analogamente para a preparação do Exemplo B. Material amorfo branco; ES-EM: M = 679; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos

Exemplos 97 a 127

O Exemplo seguinte listado na Tabela 3 é sintetizado por desproteção de grupo Boc, analogamente ao Exemplo 8, tal como aqui a seguir ou aqui anteriormente descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

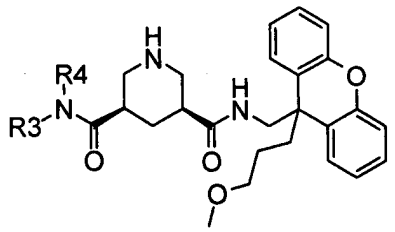
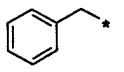
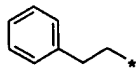
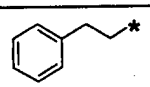
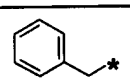
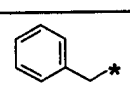
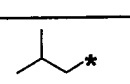
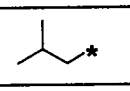
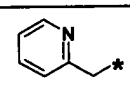
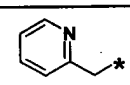
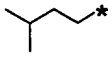
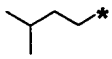
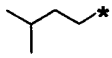
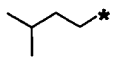
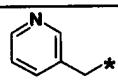
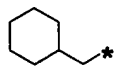
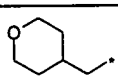
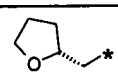
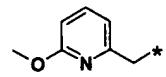
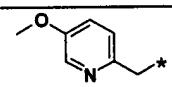
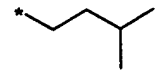
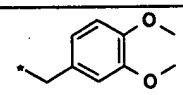
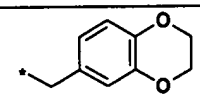
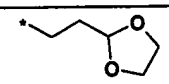
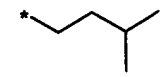
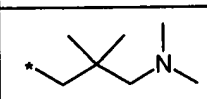
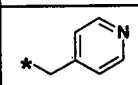


Tabela 3

Nº	R4	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+H)
97	- H		2,97 (A)	542
98	- H		3,02 (A)	556
99	- Me		3,07 (A)	570
100	- Me		3,02 (A)	556
101	- Et		3,13 (A)	570
102	- Me		2,92 (A)	522
103	- Et		3,02 (A)	536
104	- Me		2,30 (A)	557
105	- Et		2,37 (A)	571

Nº	R4	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+H)
106	- Me		3,07 (A)	536
107	- Et		3,20 (A)	550
108	- *i*pr		3,37 (A)	564
109	- *c*Pr		3,30 (A)	562
110	- Me		2,27 (A)	557
111	- Et		1,84 (B)	576
112	- Et		1,77 (B)	578
113	- Et		1,79 (B)	564
114	- Et		3,00 (A)	601
115	- Et		2,52 (A)	601
116	- nPr		1,84 (B)	563 (M+)
117	- Et		1,68 (B)	629 (M+)
118	- Et		1,73 (B)	627 (M+)
119	- Et		1,61 (B)	579 (M+)
120			1,86 (B)	575 (M+)
121	- Et		1,48 (B)	592 (M+)
122	- Me		2,27 (A)	557

1-terc-butila de ácido (3R,5S)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (102,3 mg, 0,19 mmol) e H-D-PRO-OME HCL (30,7 mg, 0,19 mmol) analogamente para a preparação do "procedimento geral, esquema X sem trietilamina". Material amorfo branco; ES-EM: M = 663; HPLC (Condição-B): t_R = 2,00 minutos.

Exemplos 128 a 131

O Exemplo seguinte listado na Tabela 4 é sintetizado por desproteção do grupo Boc, analogamente ao Exemplo 8, tal como aqui a seguir ou aqui anteriormente descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

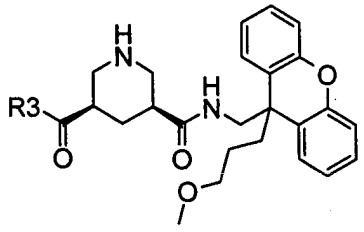
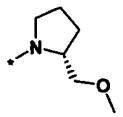
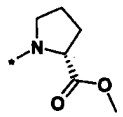
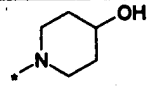
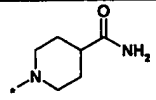
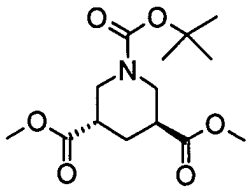


Tabela 4

Nº	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+)
128		1,75 (B)	549
129		1,76 (B)	563
130		2,38 (A)	536 (M+H)
131		2,32 (A)	563 (M+H)

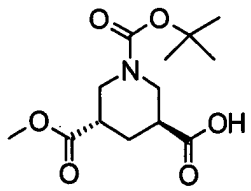
Preparação de transamida

Éster de 3,5-dimetila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico



A uma solução da mistura de éster de dimetila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico e éster de dimetila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico (4,97 g, 25 mmols; de Esquema 7-c) em CH_2Cl_2 (70 mL) sob N_2, trietil amina (5,2 mL, 37,5 mmols), Boc_2O (5,7 g, 26,1 mmols) e DMAP (116,6 mg, 0,95 mmol) são adicionados a 0°C. A solução resultante é agitada durante a noite à temperatura ambiente. E em seguida, NH_4Cl aq. sat. é adicionado. A mistura de reação é extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida à cromatografia em sílica para produzir o composto do título (2,16 g, 7,1 mmols) como material de xarope branco. ES-EM: M+H-tBu =246; HPLC (Condição-A): t_R =3,17 minutos para isômero trans, 3,30 minutos para isômero cis. (Ref. *Tetrahedron: Asymmetry 2003,* 14, 1541-1545).

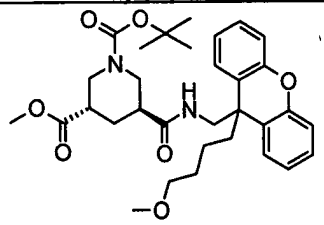
Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico



A uma solução de éster de 3,5-dimetila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R*,5R*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (702,3 mg, 2,33 mmols) em MeOH (4,8 mL) -H_2O (1,2 mL) sob N_2, $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ (367 mg, 1,16 mmol) é adicionado à temperatura ambiente. Depois de agitar nesta temperatura durante 50 minutos, H_2O e $KHSO_4$ aq. sat. são adicionados. A mistura de reação é extraída com CH_2Cl_2, seca sobre Na_2SO_4, concentrada sob pressão reduzida e submetida à cromatografia em sílica para produzir o composto do título (411,5 mg, 1,43 mmol) em 61% como material de xarope

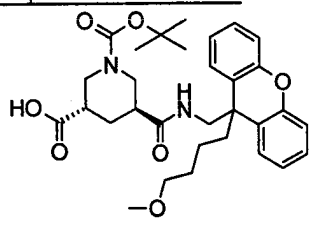
branco. ES-EM: M+H-tBu = 232; HPLC (Condição-A): t_R = 2,50 minutos para isômero trans. (Ref. *Aust. J. Chem.* 1986, *39*, 2061.)

Éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



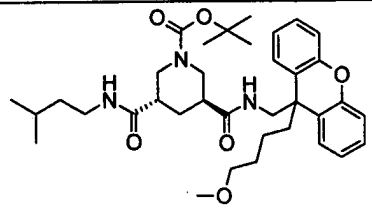
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (411,5 mg, 1,43 mmol) e C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina (425 mg, 1,43 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 6". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 567; HPLC (Condição-A): t_R =4,05 minutos.

Éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico



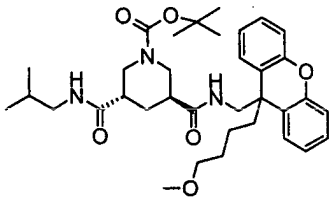
O composto do título é sintetizado através de hidrólise de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (589,7 mg, 1,04 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento Geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 553; HPLC (Condição-A): t_R = 3,60 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-(3-metil-butilcarbamoil)-piperidin-1-carboxílico



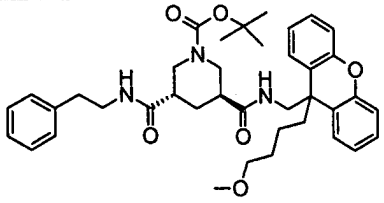
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (152,8 mg, 0,28 mmol) e 3-metil-butilamina (32 µL, 0,28 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 622; HPLC (Condição-A): t_R =4,39 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-isobutilcarbamoil-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



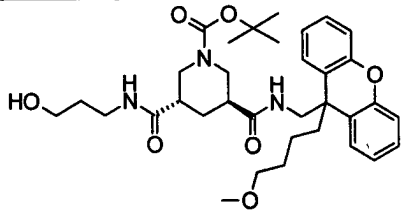
O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (107,1 mg, 0,19 mmol) e isobutilamina (24,7 µL, 0,25 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 608; HPLC (Condição-A): t_R = 4,17 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-5-fenetilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (166,9 mg, 0,30 mmol) e Fenetilamina (44,6 µL, 0,36 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 656; HPLC (Condição-A): t_R =4,32 minutos.

Éster de terc-butila de ácido (3S*,5S*)-3-(3-hidróxi-propilcarbamoil)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1-carboxílico



O composto do título é sintetizado por condensação de éster de 1-terc-butila de ácido (3S*,5S*)-5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-carbamoil}-piperidin-1,3-dicarboxílico (109,3 mg, 0,20 mmol) e 3-amino-propan-1-ol (15,1 µL, 0,20 mmol) analogamente para a preparação de "procedimento geral, esquema 8-iii)". Material amorfo branco. ES-EM: M+H = 610; HPLC (Condição-A): t_R = 3,37 minutos.

Exemplos 132 a 135

O Exemplo seguinte listado na Tabela 5 é sintetizado por desproteção de grupo Boc, analogamente ao Exemplo 8, tal como aqui a seguir ou aqui anteriormente descrito. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, por síntese análoga aos métodos ou como aqui acima descrito. O asterisco (*) indica a extremidade da ligação na qual a respectiva porção é ligada ao resto da molécula que se enquadra na fórmula seguinte:

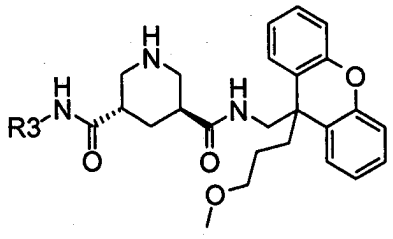
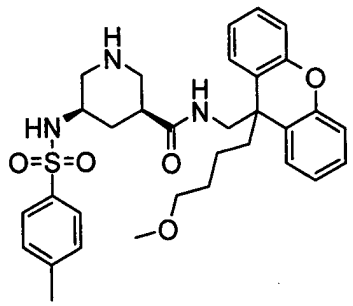


Tabela 5

Nº	R3	t_{ret} (Condição)	MS (M+H)
132		30,9 (A)	522
133		2,92 (A)	508
134		3,07 (A)	556
135		2,43 (A)	510

Exemplo 136: [9-(4-Metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico

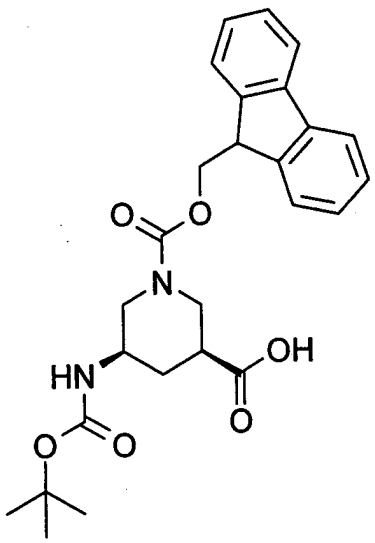


(Nota-se que aqui a fórmula imediatamente acima representa o enantiômero puro, não somente um dos dois possíveis enantiômeros como nos outros exemplos acima se não mencionado de outra forma).

O composto do título enantiomericamente puro é preparado tal como descrito sob "Procedimento geral, Esquema 2" empregando-se éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico enantiopuro, C-[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-il]-metilamina e cloreto de 4-toluenossulfonila. EM: $[M+H]^+$ 587; TLC, Rf CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 50/6/1) = 0,57.

O material de partida é preparado como segue:

A) Éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S,5R)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico



O dois enatiômeros de éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3S*,5R*)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico racêmico

são separados por HPLC preparativa quiral (HPLC, Chiralcel OJ, 10 um, n-hexano/etanol 4:1 + 0,1% de TFA) e produziram o composto do título ((3S,5R)-enantiômero) como um pó branco: t_R (HPLC, Chiralcel OJ, 10 um, 250 - 4,6 mm, (Nr 1064), n-hexano/etanol 4:1 + 0,1% de TFA, fluxo de 1 ml/min) 8,67 minuto (pico 1); EM: $[M+H]^+$ 465,3. O outro éster de 1-(9H-fluoren-9-ilmetil) de ácido (3R,5S)-5-*terc*-butoxicarbonilamino-piperidin-1,3-dicarboxílico de enatiômero é também isolado como um pó branco t_R (HPLC, Chiralcel OJ, 10 um, 250 - 4,6 mm, (Nr 1064), n-hexano/etanol 4:1 + 0,1% de TFA, fluxo de 1 ml/minuto) 19,8 minutos (pico 2); EM: $[M+H]^+$ 465,3.

Exemplo 137: Cápsulas Macias

5000 cápsulas de gelatina macias, cada uma compreendendo como ingrediente ativo 0,05 g de qualquer um dos compostos de fórmula I mencionados em qualquer um dos Exemplos precedentes, são preparadas como seguem:

1. Composição

Ingrediente ativo	250 g
Lauroglicol	2 litros

Processo de preparação: O ingrediente ativo pulverizado é suspenso em Lauroglykol® (laurato de propileno glicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, França) e moído em um pulverizador por umidade para produzir um tamanho de partícula de cerca de 1 a 3 µm. Porções de 0,419 g da mistura são em seguida introduzidas em cápsulas de gelatina macias empregando-se uma máquina de enchimento de cápsula.

Exemplo 138: Comprimidos compreendendo compostos da fórmula I

Comprimidos, compreendendo, como ingrediente ativo, 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula I em qualquer um dos Exemplos precedentes são preparados com a seguinte composição, seguindo procedimentos-padrão:

1. Composição

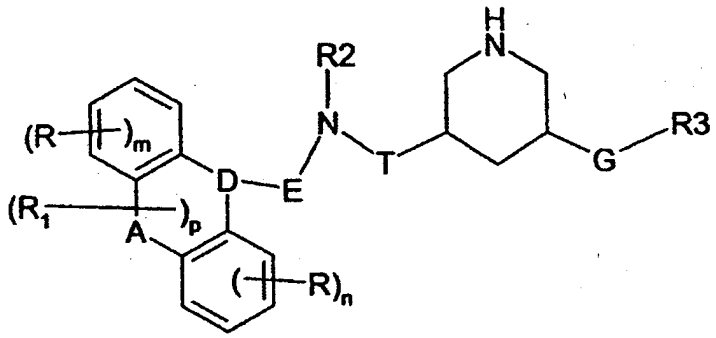
Ingrediente ativo	100 mg
lactose cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
estearato de magnésio	5 mg
- - - - - - - - - - - - - - -	
	447 mg

Fabricação: O ingrediente ativo é misturado com os materiais veículos e prensados por meio de uma máquina de formação de comprimidos (Korsch EKO, diâmetro de impressão 10 mm).

Avicel® é celulose microcristalina (FMC, Filadélfia, E.U.A.). PVPPXL é polivinilpolipirrolidona, reticulada (BASF, Alemanha). Aerosil® é dióxido de silício (Degussa, Alemanha).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I,



(I)

em que

cada R_1, independentemente dos outros, (presente se p > 0) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo;

C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil-

ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, alquila não-substituída ou substituída, alquenila não-substituída ou substituída, alquinila não-substituída ou substituída, arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída, ou acila;

R3 é hidrogênio, alquila não-substituída ou substituída, arila substituída ou não-substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída, aril-alquila não-substituída ou substituída, heterociclil-alquila não-substituída ou substituída, cicloalquil-alquila não-substituída ou substituída, ou, se G é óxi, tio ou imino não-substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

R é (se mais de um R estiver presente, independentemente um do outro) selecionado de C_1-C_7-alquila, halo-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-

C_7-alcóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, alcanoil, benzoil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, carbóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonila, fenoxicarbonila, fenil-C_1-C_7-alquil-oxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, sulfamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-sulfamoíla, nitro e ciano; onde, se p for zero, pelo menos um R pode ao invés alternativamente ser uma porção selecionada daquelas mencionadas para R_1 tal como definido acima;

A é NH, CH_2, $S(O)_{0-2}$, O, CH=CH, CH_2CH_2, CH_2O, $CH_2S(O)_{0-2}$, CH_2NH, C(=O)NH ou SO_2NH, onde em cada caso H é não-substituído ou um ou dois podem ser substituídos por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1 ou 2;

D é N, CH, CH=C, CH_2CH, CHO, $CHS(O)_{0-2}$, CH_2N, NHCH, C(=O)N ou SO_2N onde em cada caso um H se presente é não-substituído ou um pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído por-(halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é um óxi, tio ou (NR4) imino, C(=O)NH ou C(=O)NR4 não-substituídos ou substituídos, em que R4 é um substituinte de imino;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0 (zero) a 4; n é 0 (zero) a 4; e p é 0 (zero) ou 1;

ou um sal deste.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as expressões gerais fornecidas na reivindicação 1 têm os seguintes significados:

halo ou halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo, mais preferivelmente flúor, cloro ou bromo;

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual

independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo, especialmente selecionada de C_1-C_7-alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; é de preferência C_1-C_7-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-) mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

alquila não-substituída ou substituída é C_1-C_{20}-alquila, mais

preferivelmente C_1-C_7-alquila que é de cadeia linear ou ramificada uma ou, se desejado e possível, mais vezes, e é não-substituída ou substituída por uma ou mais, por exemplo até três porções independentemente selecionadas de arila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente fenila ou naftila cada uma das quais é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente pirrolila, furanila, tienila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-(C_1-C_7-alquil)-oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, tiomorfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranonila, tetra-hidropiranila, indolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila e benzo[1,2,5]oxadiazolila cada uma das quais é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo, especialmente ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila, cada uma das quais é não-substituída ou substituída tal como descrito abaixo para cicloalquila não-substituída ou substituída, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, C_1-C_7-alquiltio, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, C_1-C_7-alcanoiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, C_1-C_7-alcanoilamino, benzoil- ou naftoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, C_1-C_7-alquil-carbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil-, naftil- e/ou fenil-C_1-C_7-alquil)-

aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquenileno ou -alquinileno, C_1-C_7-alquilenodióxi, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

alquenila não-substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações duplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquenila que é não-substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não-substituída ou substituída, onde vinila ou alila são preferidas;

alquinila não-substituída ou substituída de preferência tem 2 a 20 átomos de carbono e inclui uma ou mais ligações triplas, e é mais preferivelmente C_2-C_7-alquinila que é não-substituída ou substituída tal como descrito acima para alquila não-substituída ou substituída, onde prop-2-inila é preferida;

arila não-substituída ou substituída é uma porção de arila mono- ou policíclica, especialmente monocíclica, bicíclica ou tricíclica com 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenila, naftila, indenila, fluorenila, acenaftilenila, fenilenila ou fenantrila, e é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções, de preferência independentemente selecionadas do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(K)_p$-(C_1-C_7-alquileno)-$(L)_q$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, p e q, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre K e L, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NM-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NM-CO-; -CO-NM-; -NM-SO_2-, -SO_2-NM; -NM-CO-NM-, -NM-CO-O-, -O-CO-NM-, -NM-SO_2-NM- em que M é hidrogênio ou alquila

não-substituída ou substituída tal como definida abaixo; especialmente selecionado de C_1-C_7-alquila, fenila, naftila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila e halo-C_1-C_7-alquila; por exemplo C_1-C_7-alquila, tal como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, tal como 3-metoxipropila ou 2-metoxietila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, tal como aminometila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, mono-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-O-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-CO-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alquil-NH-SO_2-NH-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilóxi, carbóxi-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alquiloxicarbonil-C_1-C_7-alcóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi, mono- ou di-(C_1-C_7-alquil)-amino, mono- ou di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, N-mono-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alquilsulfonilamino, C_1-C_7-alquil-carbonila, halo-C_1-C_7-alquilcarbonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbonila, amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, (N-) mono- ou (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilcarbonila, C_1-C_7-alcóxi-carbonila, hidróxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcoxicarbonila, amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N-) mono-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

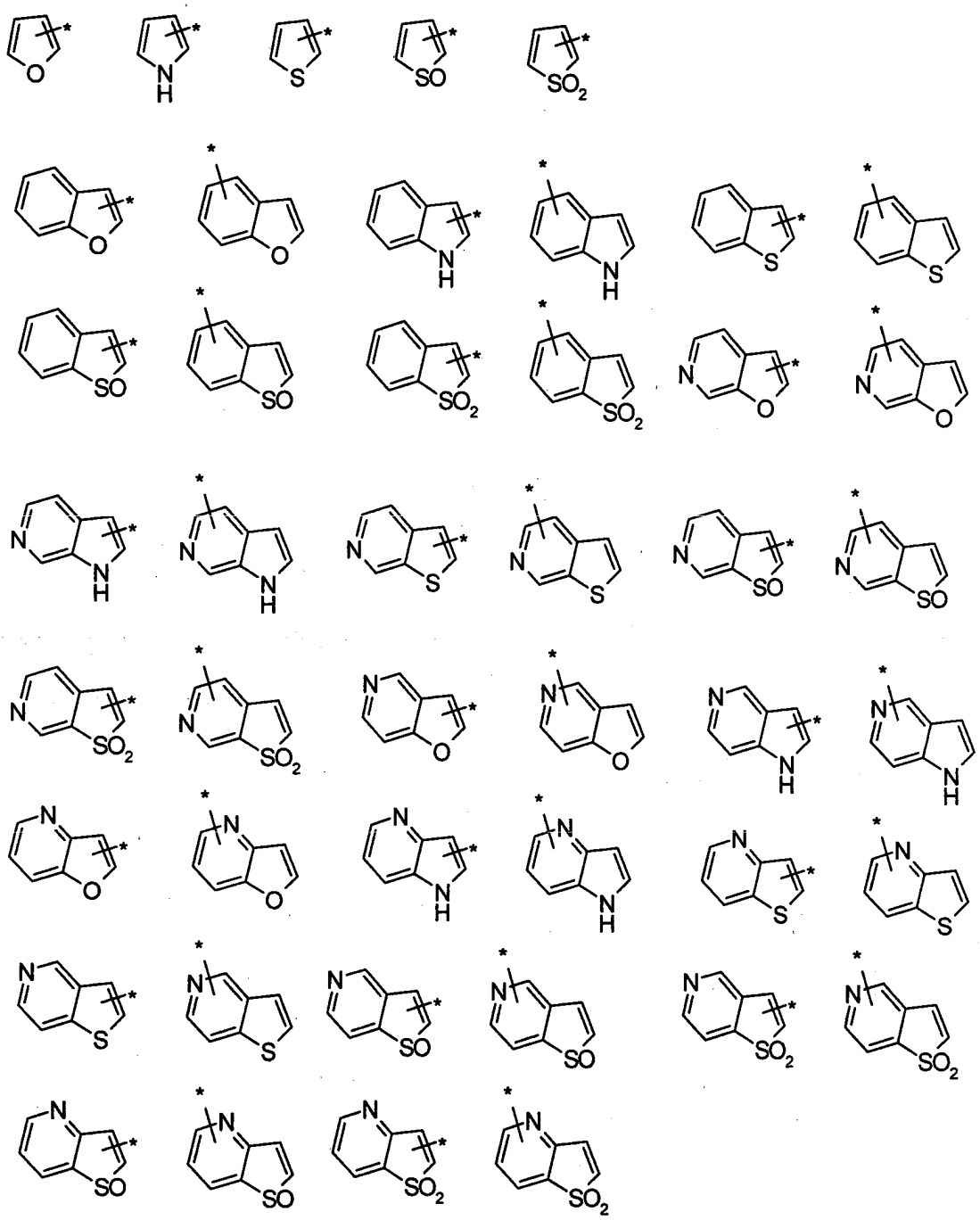
de C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, especialmente como definida abaixo para heterociclila, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, 3-C_1-C_7-alquil-

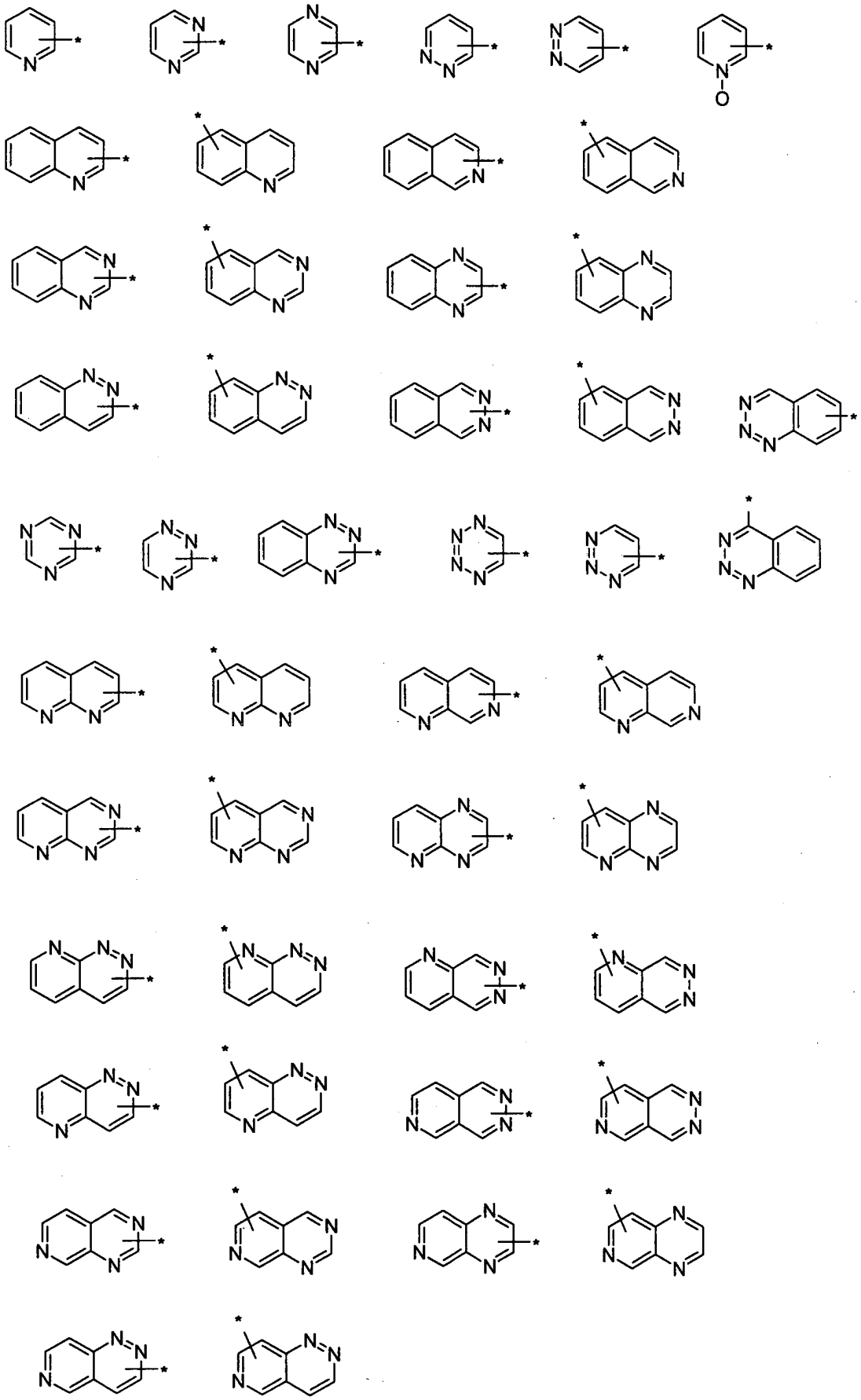
oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranonila, tetra-hidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazolila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, benzo[1,2,5]oxadiazolila ou 2H,3H-1,4-benzodioxinila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi em que heterociclila é como definida abaixo, de preferência selecionada de pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, N-(C_1-C_7-alquil, fenil, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil ou naftil-C_1-C_7-alquil)-pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, tetra-hidrofuranonila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onil- ou benzo[1,2,5]oxadiazolila; tal como benzila ou naftilmetila, halo-C_1-C_7-alquila, tal como trifluorometila, fenilóxi- ou naftilóxi-C_1-C_7-alquila, fenil-C_1-C_7-alcóxi- ou naftil-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor ou cloro, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, tal como trifluorometóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, tal como trifluorometiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-

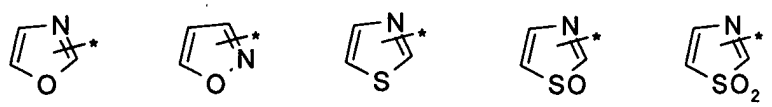
alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, C_1-C_7-alquileno que é não-substituído ou substituído por até quatro substituintes de C_1-C_7-alquila e ligado a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, C_2-C_7-alquenileno ou -alquinileno que são ligados a dois átomos de anel adjacentes da porção de arila, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila; onde arila é especialmente fenila ou naftila, cada uma das quais é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquila, halo, especialmente flúor, cloro ou bromo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, hidróxi-C_1-C_7-alcóxi C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carboxil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcoxicarbonil-C_1-C_7-alquilóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil)-carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, morfolino-C_1-C_7-alcóxi, piridil-C_1-C_7-alcóxi, amino, C_1-C_7-alcanoilamino, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla, N-(C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-carbamoíla, pirazolila, pirazolil-C_1-C_7-alcóxi, 4-C_1-C_7-alquilpiperidin-1-ila, nitro e ciano;

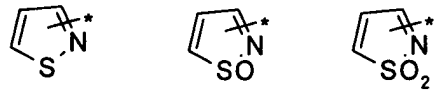
heterociclila não-substituída ou substituída é de preferência um

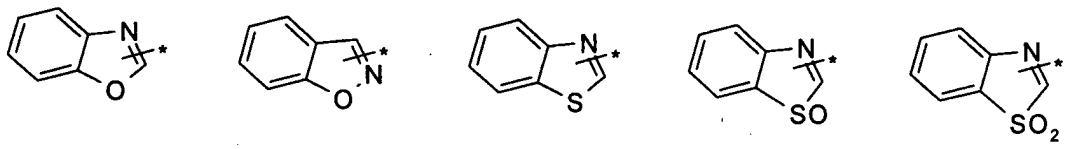
sistema de anel mono- ou policíclico, de preferência um mono- ou bi- ou tricíclico, não-saturado, parcialmente saturado ou saturado de preferência com 3 a 22 (mais preferivelmente 3 a 14) átomos de anel e com um ou mais, de preferência um a quatro, heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo até três, substituintes de preferência independentemente selecionados dos substituintes mencionados acima para arila e de oxo; onde de preferência, heterociclila que é não-substituída ou substituída como há pouco mencionado é selecionada das seguintes porções em que o asterisco indica a extremidade da ligação ligante-se ao resto da molécula de fórmula I:

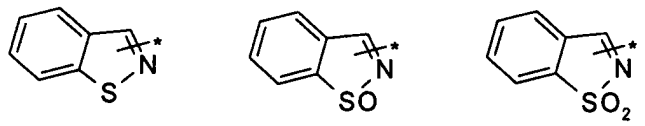


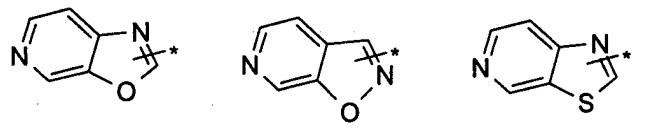


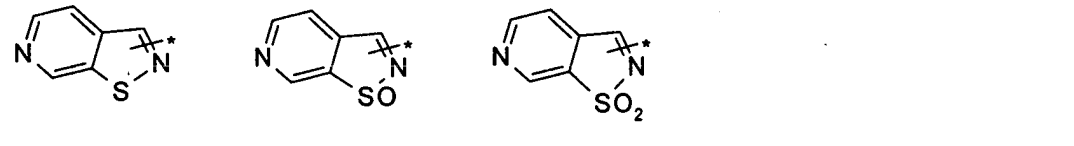


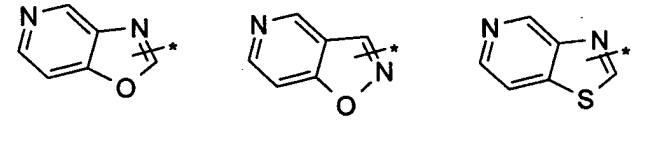


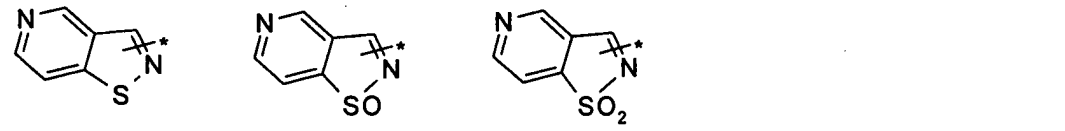


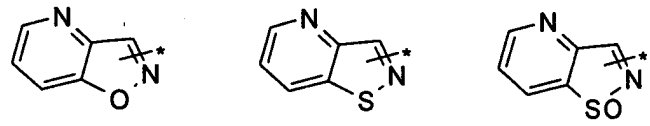


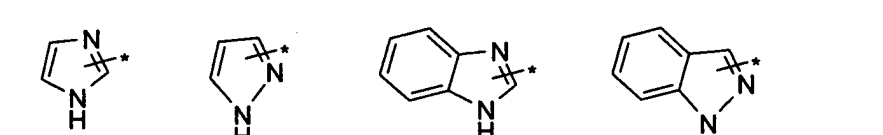


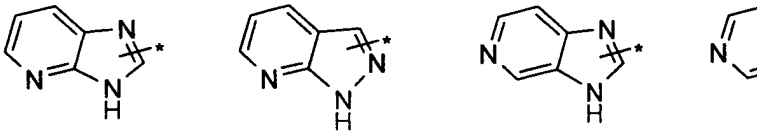


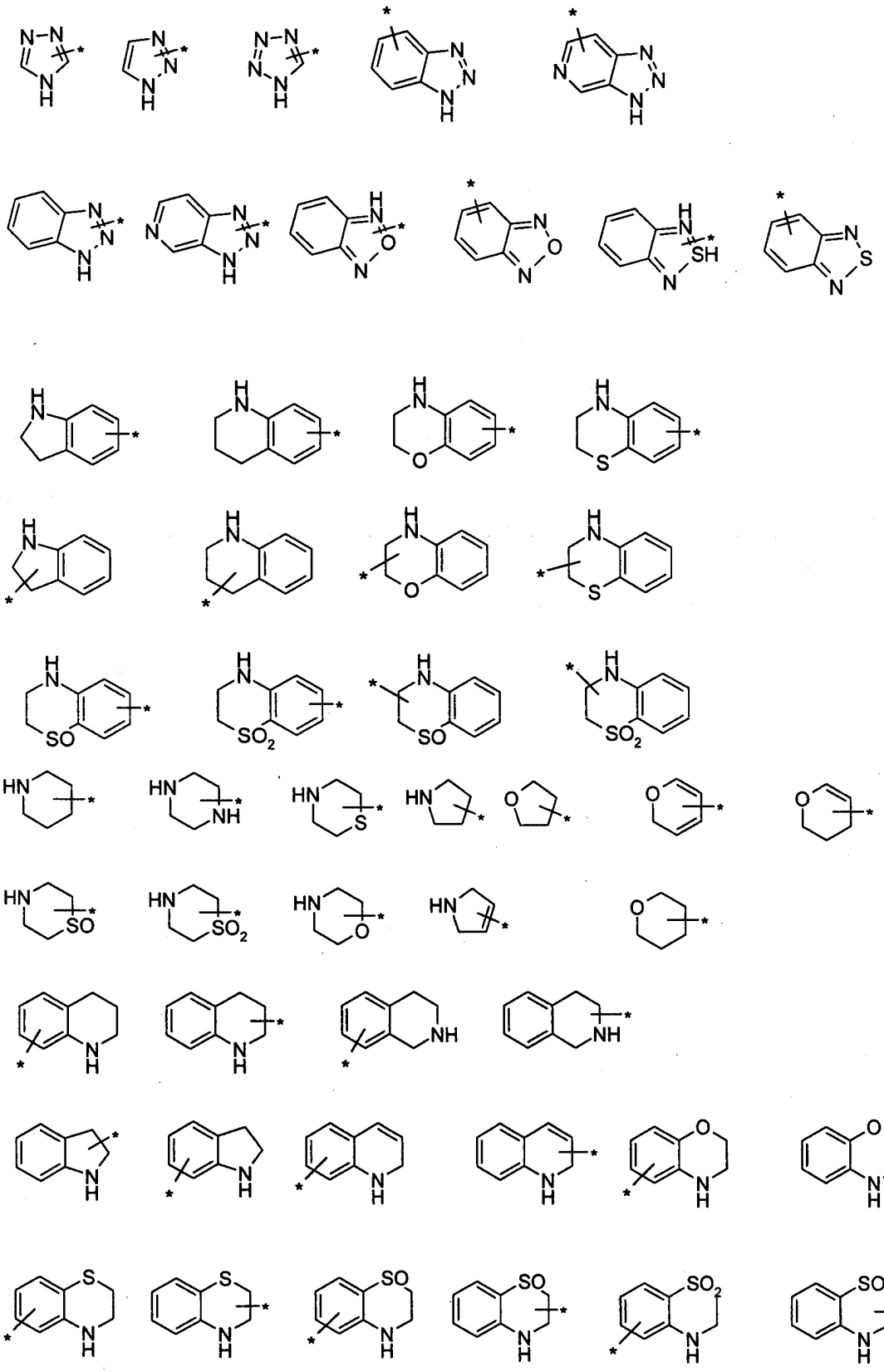


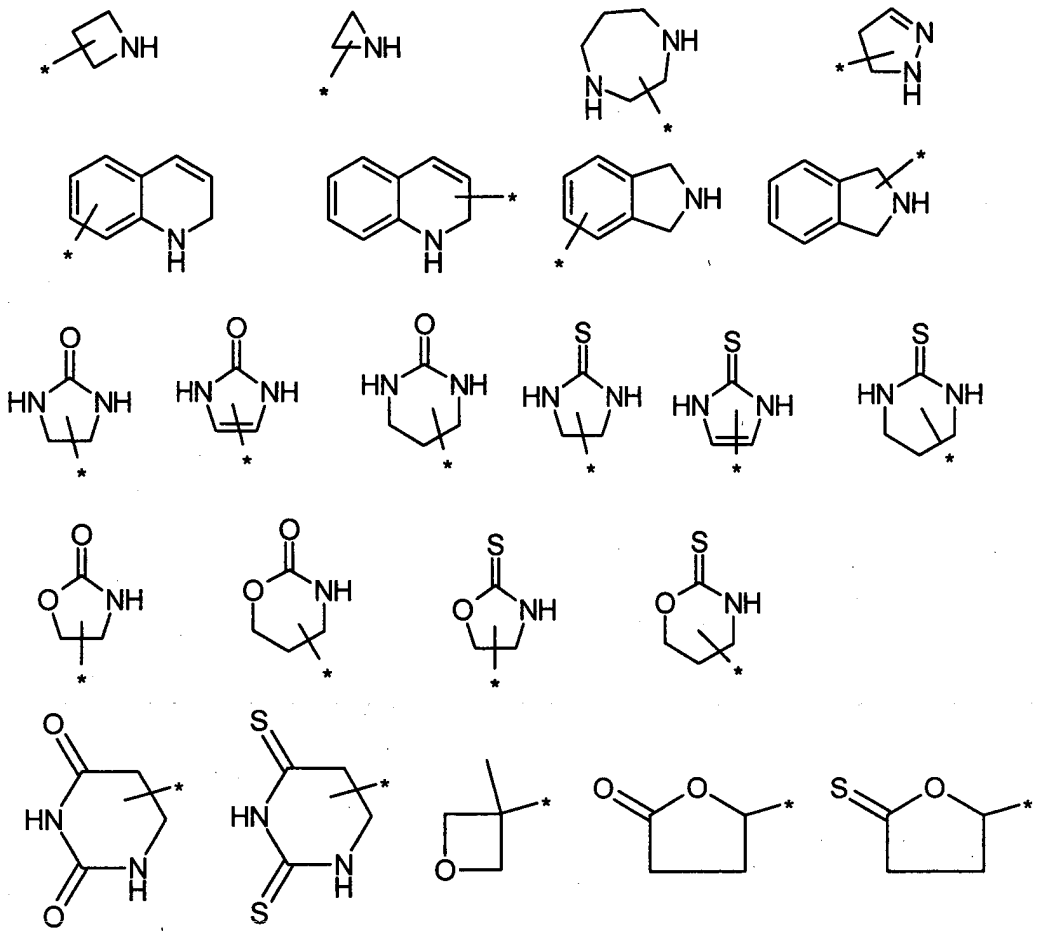


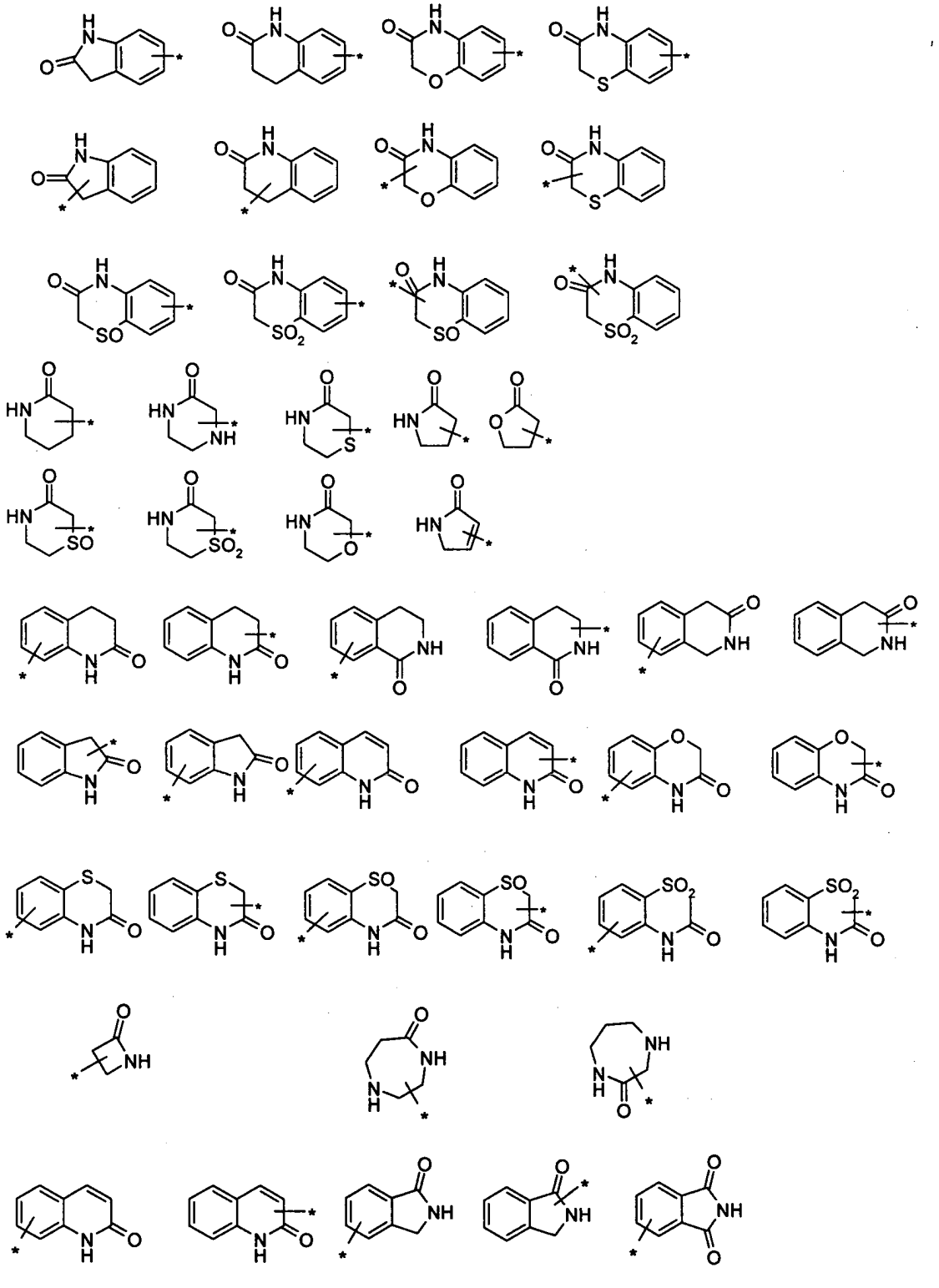


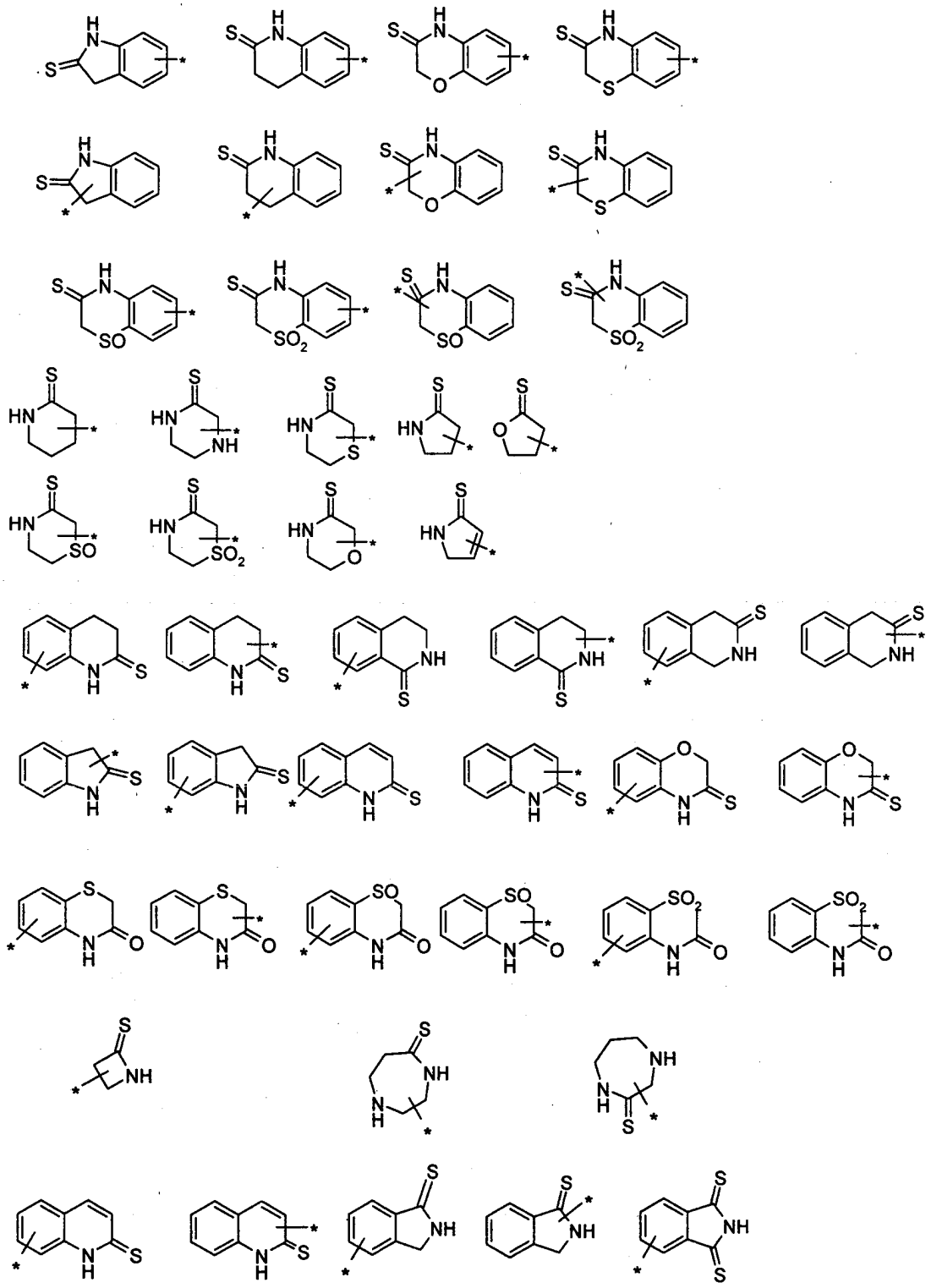







NH
NH
NH
N
N
H
NH
N
H
NH
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
O
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
S
HN
NH
O
O
NH
O
O
NH
S
O
NH
S
O
NH
O
HN
N
H
O
S
HN
N
H
S
O
O
O
O
S
O





onde a ligação pode ser por meio de um carbono ou, em cada caso, onde um NH está presente, a ligação com o asterisco conectando a respectiva porção de heterociclila ao resto da molécula, o H pode ser substituído com a referida ligação e/ou o H pode ser substituído por um substituinte, de preferência tal como definido acima; especialmente preferido como

heterociclila é pirrolila, furanila, tienila, pirimidinila, pirazolila, pirazolidinonila, triazolila, tetrazolila, 1,3-oxazolila, oxetidinila, piridila, pirimidinila, morfolino, piperidinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidrofuranonila (= oxo-tetra-hidrofuranila), tetra-hidro-piranila, indolila, indazolila, 1H-indazanila, benzofuranila, benzotiofenila, quinolinila, isoquinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onila, 2H,3H-1,4-benzodioxinila, benzo[1,2,5]oxadiazolila, tiofenila, piridila, indolila, 1H-indazolila, quinolila, isoquinolila ou 1-benzotiofenila; cada um dos quais é não-substituído ou substituído por um ou mais, por exemplo até três, substituintes como mencionado acima para arila substituída, de preferência independentemente selecionados do grupo que consiste em C_1-C_7-alquila, hidróxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, amino-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcóxi, amino-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alcóxi, carbamoil-C_1-C_7-alcóxi, N-C_1-C_7-alquilcarbamoil-C_1-C_7-alcóxi, C_1-C_7-alcanoíla, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alcanoíla, carbóxi, carbamoíla e N-C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilcarbamoíla. No caso de heterociclos incluindo um membro de anel de NH, os substituintes, até onde ligados por meio de um átomo de carbono ou oxigênio, podem de preferência ser ligados ao nitrogênio em vez do H;

cicloalquila não-substituída ou substituída é C_3-C_{10}-cicloalquila mono- ou policíclica, mais preferivelmente monocíclica, que pode incluir uma ou mais ligações duplas e/ou triplas, e é não-substituída ou substituída por um ou mais, por exemplo um a três substituintes de preferência independentemente selecionados daqueles mencionados acima como substituintes para arila; onde ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila ou ciclo-heptila é especialmente preferido;

acila é aril-carbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, heterociclilcarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, cicloalquilcarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, formila ou alquilcarbonila ou -sulfonila não-substituída ou substituída, ou

(especialmente se G é óxi ou de preferência se é NR4, especialmente imino (NH)) no caso de acila R3 alquiloxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, aril-oxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, heterocicliloxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, cicloalquiloxicarbonila ou -oxissulfonila não-substituída ou substituída, carbamoíla (menos preferido), N-mono- ou N,N-di-(arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída ou alquila não-substituída ou substituída)-aminocarbonila, sulfamoíla ou N-mono- ou N,N-di-(arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída ou alquila não-substituída ou substituída)-amino-sulfonila; com a condição de que em casos de porções ligadas a -oxicarbonila G seja NR4, de preferência NH; em que arila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, cicloalquila não-substituída ou substituída e alquila não-substituída ou substituída são tais como descritas acima; acila preferida é C_1-C_7-alcanoíla, benzoíla ou naftoíla não-substituída ou mono-, di- ou tri-(halo)-substituída, pirrolidinilcarbonila não-substituída ou substituída por fenila, especialmente fenil-pirrolidinocarbonila, C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila (não-substituída, substituída por halo ou C_1-C_7-alquila), C_1-C_7-alcoxicarbonila ou fenil-C_1-C_7-alquiloxicarbonila;

alquileno é especialmente C_1-C_7-alquileno e pode ser ramificado ou linear; preferido é metileno (CH_2), etileno (CH_2CH_2), trimetileno ($CH_2CH_2CH_2$) ou propileno (CH_3-$CHCH_2$);

em aril-alquila não-substituída ou substituída, heterociclil-alquila não-substituída ou substituída ou cicloalquil-alquila não-substituída ou substituída, a parte de alquila é de preferência C_1-C_7-alquila, por exemplo em aril-C_1-C_7-alquila, heterociclil-C_1-C_7-alquila ou cicloalquil-C_1-C_7-alquila; e

em imino NR4 substituído, um substituinte de imino R4 é de preferência selecionado de acila, especialmente C_1-C_7-alcanoíla, fenilcarbonila, C_1-C_7-alquilsulfonila ou fenilsulfonila em que fenila é não-substituída ou substituída por um a 3 grupos C_1-C_7-alquila, e de uma ou

duas porções selecionadas de alquila, alquenila, alquinila, arila, heterociclila e cicloalquila cada uma das quais é não-substituída ou substituída e é de preferência como descrito acima para as correspondentes porções não-substituídas ou substituídas; onde C_1-C_7-alcanoilimino, mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, naftil-C_1-C_7-alquil ou fenil-C_1-C_7-alquil)-carbonilimino, ou especialmente mono- ou di-(C_1-C_7-alquil e/ou C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquil)-imino ou mono- ou di-(fenil, naftil, C_1-C_7-alcóxi-fenil, C_1-C_7-alcoxinaftil, fenil-C_1-C_7-alquil, naftil-C_1-C_7-alquil, C_1-C_7-alcóxi-naftil-C_1-C_7-alquil ou C_1-C_7-alcóxi-fenil-C_1-C_7-alquil)-imino são preferidos.

3. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

R_1 se presente é de preferência um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -S-, -C(=O)-, -C(=S), -O-CO-, -CO-O-, -NV-CO-; -CO-NV-; -NV-SO_2-, -SO_2-NV; -NV-CO-NV-, -NV-CO-O-, -O-CO-NV-, -NV-SO_2-NV- em que V é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquila;

ou é C_2-C_7-alquenila, C_2-C_7-alquinila, fenila, naftila, heterociclila, fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila ou -C_1-C_7-alquilóxi, di-(naftil- ou fenil)-amino-C_1-C_7-alquila, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquila, benzoil- ou naftoilamino-C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais, especialmente uma a três, porções de C_1-C_7-alquila; fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino-C_1-C_7-alquila, carbóxi-C_1-C_7-alquila, halo, hidróxi, fenil-C_1-C_7-alcóxi em que fenila é não-substituída ou substituída por C_1-C_7-alcóxi e/ou halo, halo-C_1-C_7-alcóxi, fenil- ou naftilóxi, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilóxi, fenil- ou naftil-óxi-C_1-C_7-alquilóxi, benzoil- ou naftoilóxi, halo-C_1-C_7-alquiltio, fenil- ou naftiltio, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquiltio, benzoil- ou naftoiltio, nitro, amino, di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-amino, benzoil- ou naftoilamino, fenil- ou naftilsulfonilamino em que fenila ou naftila é não-substituída ou

substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonilamino, carboxila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, halo-C_1-C_7-alcoxicarbonila, fenil- ou naftiloxicarbonila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alcoxicarbonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alcoxicarbonila, carbamoíla, N-mono ou N,N-di-(naftil-, fenil-, C_1-C_7-alquiloxifenil e/ou C_1-C_7-alquiloxinaftil-)aminocarbonila, N-mono- ou N,N-di-(naftil- ou fenil-C_1-C_7-alquil)-aminocarbonila, ciano, sulfenila, sulfinila, C_1-C_7-alquilsulfinila, fenil- ou naftilsulfinila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfinila, sulfonila, C_1-C_7-alquilsulfonila, halo-C_1-C_7-alquilsulfonila, hidróxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquilsulfonila, amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, (N,N-) di-(C_1-C_7-alquil)-amino-C_1-C_7-alquilsulfonila, C_1-C_7-alcanoilamino-C_1-C_7-alquilsulfonila, fenil- ou naftilsulfonila em que fenila ou naftila é não-substituída ou substituída por uma ou mais porções de C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou de C_1-C_7-alquila, fenil- ou naftil-C_1-C_7-alquilsulfonila, sulfamoíla e N-mono ou N,N-di-(C_1-C_7-alquil, fenil-, naftil, fenil-C_1-C_7-alquil e/ou naftil-C_1-C_7-alquil)-aminossulfonila;

R2 é hidrogênio, C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila em que fenila é não-substituída ou substituída por halo;

R3 é arila não-substituída ou substituída, especialmente fenila, C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila não-substituída ou substituída, alquila, especialmente C_1-C_7-alquila, ou, se G é NH, é arilsulfonila não-substituída ou substituída, especialmente (C_1-C_7-alquil)-, halo- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila, ou alcoxicarbonila, especialmente C_1-C_7-alquiloxicarbonila;

R é C_1-C_4-alquila, halo-C_1-C_4-alquila, hidróxi, C_1-C_4-alcóxi, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil e/ou alcanoil)-amino, carbamoíla, sulfamoíla, ciano ou especialmente halo; ou, se p é zero, um R se presente pode ao invés ser R_1 tal como definido acima;

R é ou mais preferivelmente halo; ou se p é zero, pelo menos um R, de preferência não mais de um R, pode ser R_1 tal como definido acima;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2, onde em cada caso um H é não-substituído ou um H pode ser substituído por uma porção Rx selecionada de C_1-C_4-alquila, hidróxi-C_1-C_4-alquila, C_1-C_4-alcóxi-C_1-C_4-alquila, hidróxi, halo, C_1-C_4-alcóxi, halo-C_1-C_4-alquila, amino, N-mono- ou N,N-di-(C_1-C_4-alquil)-amino, C_1-C_4-alcoxicarbonila, C_3-C_7-cicloalquila ou C_3-C_7-cicloalquil-C_1-C_4-alquila;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não-substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p for 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH ou C(=O)NR4 em que R4 é C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

4. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que

R_1 se presente (presente se p = 1) é C_1-C_7-alquila, C_1-C_7-alcóxi-C_1-C_7-alquila ou fenil-C_1-C_7-alquila; onde se presente R_1 é de preferência ligado como mostrado na fórmula I* acima;

R2 é hidrogênio ou C_1-C_7-alquila;

R3 é C_3-C_8-cicloalquil-C_1-C_7-alquila, especialmente cicloexilmetila, C_1-C_7-alquila, especialmente metila, ou, se G for NH, é (C_1-C_7-alquil)-, halo- ou (halo-C_1-C_7-alquil)-fenilsulfonila ou C_1-C_7-alcoxicarbonila;

R é halo, especialmente cloro;

A é O, CH_2 ou CH_2CH_2;

D é N, CH, CH=C ou NHCH onde em cada caso um H é não-substituído ou pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida

acima se p for 1;

E é carbonila ou C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído por-(hidróxi ou C_1-C_7-alcóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é imino (NH) ou C(=O)NH;

m é 0 ou 1;

n é 0 ou 1;

e p é 0 ou 1;

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que

cada R_1, independentemente dos outros, (presente se p > 0) é um substituinte selecionado do grupo que consiste em

um substituinte da fórmula -(C_0-C_7-alquileno)-$(X)_r$-(C_1-C_7-alquileno)-$(Y)_s$-(C_0-C_7-alquileno)-H onde C_0-alquileno significa que uma ligação está presente em vez de alquileno ligado, r e s, cada qual independentemente do outro, são 0 ou 1 e cada um dentre X e Y, se presente e independentemente dos outros, é -O-, -NV-, -CO-NV- em que V é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída tal como definida abaixo; ou fenil- ou naftil- ou heterociclil-C_1-C_7-alquila;

R2 é hidrogênio ou alquila não-substituída ou substituída;

R3 é alquila não-substituída ou substituída, heterociclila não-substituída ou substituída, aril-alquila não-substituída ou substituída, heterociclil-alquila não-substituída ou substituída, cicloalquil alquil não-substituída ou substituída ou, se G for imino não-substituído ou substituído, tem um dos significados há pouco mencionados ou é acila;

A é CH_2, O, CH=CH, ou CH_2CH_2 onde em cada caso H é não-substituído ou um ou dois podem ser substituídos por uma porção R_1 tal como definida acima se p for 1;

D é N, CH, ou NHCH onde em cada caso um H se presente é não-substituído ou um pode ser substituído por uma porção R_1 tal como definida acima se p é 1;

E é C_1-C_7-alquileno não-substituído ou substituído por-(halo, hidróxi, C_1-C_7-alquilóxi, fenóxi, fenil-C_1-C_7-alquilóxi, C_1-C_7-alcanoilóxi ou benzoilóxi);

T é carbonila ou metileno;

G é óxi, (NR4) imino não-substituído ou substituído, C(=O)NH ou C(=O)NR4, em que R4 é um substituinte de imino;

ou G-R3 conjuntamente é hidrogênio;

m é 0; n é 0; e p é 0 (zero) ou 1;

ou um sal deste.

6. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R3 é um dos seguintes: um grupo acila como apresentado abaixo nas modalidades (a) a (g):

(a) aril sulfonila não-substituída ou substituída;

(b) heterociclil sulfonila não-substituída ou substituída;

(c) alquil sulfonila não-substituída ou substituída;

(d) cicloalquil sulfonila não-substituída ou substituída;

(e) alquil carbonila não-substituída ou substituída;

(f) alquiloxicarbonila não-substituída ou substituída;

(g) heterocicliloxicarbonila não-substituída ou substituída;

alquila não-substituída ou substituída, cicloalquil alquila não-substituída ou substituída, aril alquila não-substituída ou substituída, heterociclil alquila não-substituída ou substituída, ou heterociclila não-substituída ou substituída.

7. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo de compostos com os nomes seguintes:

(9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

(9-metil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

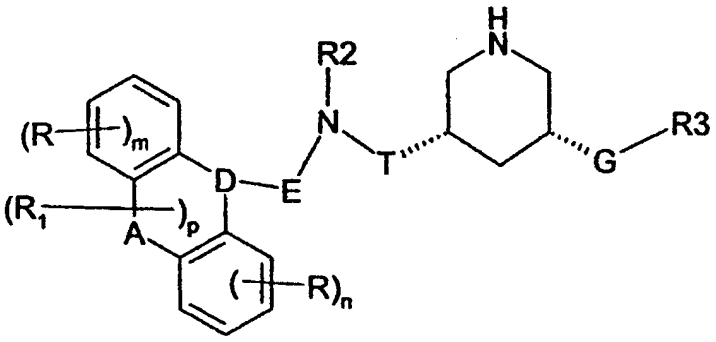
[9-(3-metóxi-propil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;

[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-

4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;
éster de terc-butila de ácido {(3R*,5S*)-5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico;
éster de terc-butila de ácido {(3R*,5S*)-5-[(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-carbamoil]-piperidin-3-il}-carbâmico;
(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-amida de ácido piperidin-3-carboxílico;
[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido piperidin-3-carboxílico;
(9-fenetil-9H-xanten-9-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil-amina;
(10-metil-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;
[2-(3-cloro-10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-etil]-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;
(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ilmetil)-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;
[3-(10,11-di-hidro-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-2-hidróxi-propil]-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;
(6,11-di-hidro-5H-dibenzo[b,e]azepin-6-ilmetil)-metil-amida de ácido (3S*,5R*)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico;
5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-metilamida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico;
5-[(9H-xanten-9-ilmetil)-amida] de 3-cicloexilmetil-amida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico;
5-metilamida de 3-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida} de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico;
5-{[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida} de 3-cicloexilmetil-amida de ácido (3S*,5R*)-piperidin-3,5-dicarboxílico; e
[9-(4-metóxi-butil)-9H-xanten-9-ilmetil]-amida de ácido (3S,5R)-5-(tolueno-4-sulfonilamino)-piperidin-3-carboxílico
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

8. Composto da fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que apresenta a

configuração seguinte:



(IA)

em que R_1, R2, R3, R, A, D, E, T, G, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou como dedutível dos nomes dos compostos da fórmula I mencionados na reivindicação 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

9. Composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico de um animal de sangue quente.

10. Composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para uso como definido na reivindicação 9, no tratamento de uma doença que depende da atividade de renina.

11. Uso de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para a produção de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina.

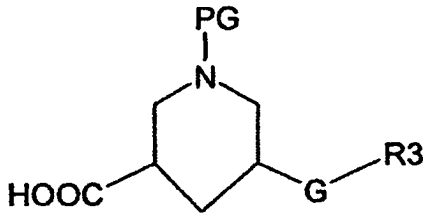
12. Uso de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina.

13. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8 ou 9 e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

14. Método de tratamento de uma doença que depende da atividade de renina, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, com necessidade de tal tratamento uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10.

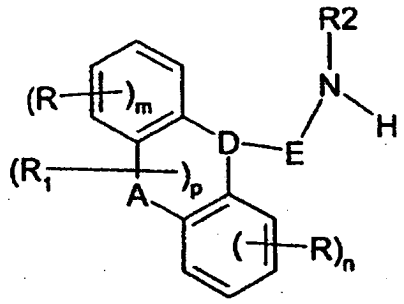
15. Processo para a produção de um composto da fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que compreende, as seguintes etapas:

(A) reação de um ácido carbônico da fórmula II,



(II)

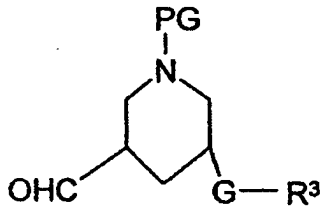
ou um derivado reativo deste, em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção com uma amina da fórmula III,



(III)

em que R_1, R2, R, A, D, E, n, m e p são tais como definidos para um composto da fórmula I; ou

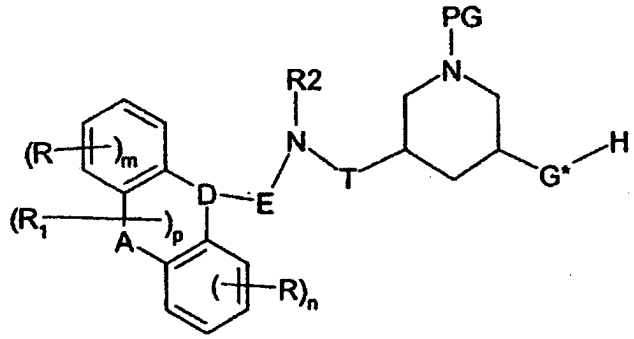
(B) para a síntese de um composto da fórmula I em que T é metileno e R_1, R2, R3, R, A, D, E, G, m, n e p têm os significados dados acima ou abaixo para um composto da fórmula I, reação de um aldeído da fórmula IV,



(IV)

em que R3 e G são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, especialmente terc-butoxicarbonila ou 9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonila, com um composto de amino da fórmula III tal como definido acima sob condições para aminação redutiva; ou

(C) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é imino, oxo ou tio, reação de um composto da fórmula V,



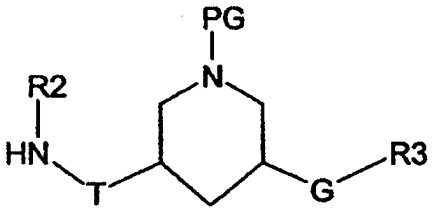
(V)

em que R_1, R2, R, A, D, E, T, n, m e p são tais como definidos para um composto da fórmula I, G* é imino, óxi ou tio e PG é um grupo de proteção, com um composto da fórmula VI,

R3-LG (VI)

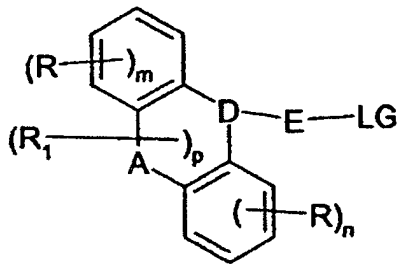
em que R3 é tal como definido para um composto da fórmula I e LG é um grupo de partida, ou

(D) reação de um composto da fórmula VII,



(VII)

em que R2, R3, G e T são tais como definidos para um composto da fórmula I e PG é um grupo de proteção, com um composto da fórmula VIII,

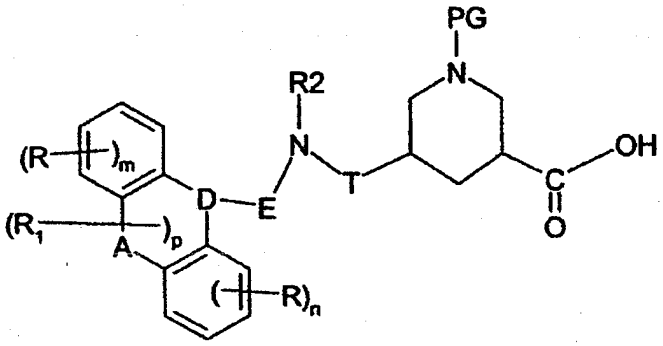


(VIII)

em que R_1, R, A, D, E, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I e LG é um grupo de partida;

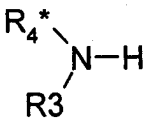
ou

(E) para a síntese de um composto da fórmula I em que G é C(=O)NR4 ou C(=O)NH e T é carbóxi, reação de um composto da fórmula IX,



(IX)

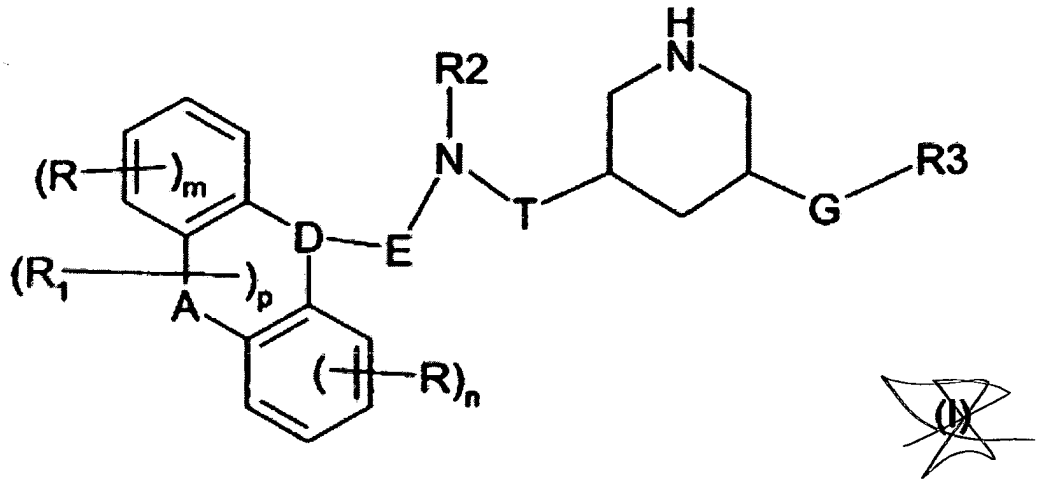
em que R_1, R2, R, A, D, E, T, m, n e p são tais como definidos para um composto da fórmula I, com uma amina da fórmula X,



em que R_4* é hidrogênio ou R4 tal como definido para um composto da fórmula I e R3 é tal como definido para um composto da fórmula I;

e, se desejado, subsequente a qualquer uma ou mais das variantes de processo mencionadas acima, conversão de um composto obtenível da fórmula I ou uma forma protegida deste em um composto diferente da fórmula I, conversão de um sal de um composto obtenível de fórmula I no composto livre ou um sal diferente, conversão de um composto livre obtenível de fórmula I em um sal deste, e/ou separação de uma mistura obtenível de isômeros de um composto de fórmula I em isômeros individuais; onde em qualquer um dos materiais de partida (especialmente das fórmulas

II a IV), além dos grupos de proteção específicos mencionados, outros grupos de proteção podem estar presentes, e quaisquer grupos de proteção são removidos em um estágio adequado a fim de se obter um composto correspondente da fórmula I, ou um sal deste.



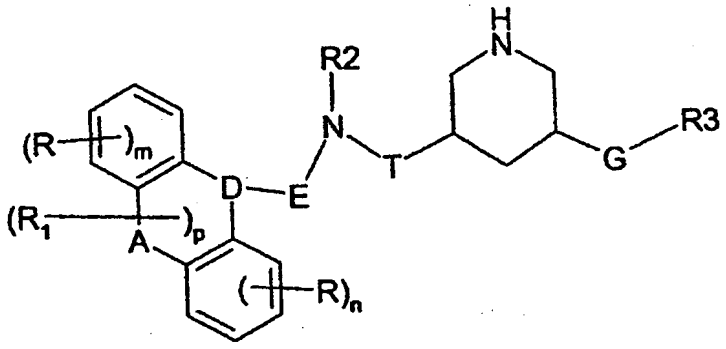
(I)

PI0609293-4

RESUMO

Patente de Invenção: **"DERIVADOS DE PIPERIDINA 3-MONO- E 3,5-DISSUBSTITUÍDA COMO INIBIDORES DE RENINA, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA OS COMPREENDENDO, SEUS USOS, BEM COMO PROCESSO PARA SUA PRODUÇÃO".**

A presente invenção refere-se a compostos de 3,5-piperidina, estes compostos para uso no diagnóstico e tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, especialmente para o tratamento de uma doença (= distúrbio) que depende da atividade de renina; o uso de um composto desta classe para a preparação de uma formulação farmacêutica para o tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; o uso de um composto desta classe no tratamento de uma doença que depende da atividade de renina; formulações farmacêuticas compreendendo um composto de 3,5-piperidina, e/ou um método de tratamento compreendendo administrar um composto de 3,5-piperidina, um método para a produção de um composto de 3,5-piperidina, e novos intermediários e etapas parciais para sua síntese. Especialmente, os compostos de 3,5-piperidina têm a fórmula I,



(I)

em que os símbolos têm os significados descritos no relatório descritivo.