



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0909768-6

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0909768-6

(22) Data do Depósito: 02/04/2009

(43) Data da Publicação do Pedido: 08/10/2009

(51) Classificação Internacional: C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 417/12; C07D 471/04; C07D 487/04; A61P 13/00; A61K 31/4178; A61K 31/506.

(30) Prioridade Unionista: US 61/123,063 de 04/04/2008; US 61/206,043 de 27/01/2009.

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

(73) Titular: MERCK SHARP & DOHME CORP.. Endereço: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, EUA., ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US), 07065 0907

(72) Inventor: RICHARD BERGER; LEHUA CHANG; SCOTT D. EDMONDSON; STEPHEN D. GOBLE; SOOKHEE NICOLE HA; NAM FUNG KAR; IHOR E. KOPKA; BING LI; GREGORI J. MORRIELLO; CHRIS R. MOYES; DONG-MING SHEN; LIPING WANG; CHENG ZHU.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 02/04/2009, observadas as condições legais

Expedida em: 15/01/2019

Assinado digitalmente por:

Alexandre Gomes Ciano

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A função do trato urinário inferior é armazenar e periodicamente liberar urina. Isto requer a orquestração de armazenagem e reflexos de micção que envolve uma variedade de caminhos neurais aferentes e eferentes, que levam à modulação de mecanismos neuroefetores central e periféricos e regulação coordenada resultante de componentes simpáticos e parassimpáticos do sistema nervoso autonômico assim como caminhos motores somáticos. Estes proximamente regulam o estado contrátil da bexiga (detrusor) e músculo liso uretral e músculo estriado do esfíncter uretral.

Os receptores β adrenérgicos (β AR) estão presentes no músculo liso detrusor de várias espécies, incluindo ser humano, rato, porquinho da Índia, coelho, furão, cão, gato, porco e primata não humano. Entretanto, os estudos farmacológicos indicam que existe diferenças de espécie acentuadas nos subtipos de receptor que medeiam a relaxação do detrusor isolado; β 1AR predomina em gatos e porquinho da Índia, β 2AR predomina em coelho e β 3AR contribui ou predomina em cão, rato, furão, porco, cinomolgo e detrusor humano. A expressão de subtipos de PAR no detrusor de ser humano e rato foi examinado por uma variedade de técnicas e a presença de β 3AR foi confirmada usando a hibridização *in situ* e/ou transcrição reversa-reação da cadeia da polimerase (RT-PCR). A análise de PCR quantitativa em tempo real de mRNAs de β 1AR, β 2AR e β 3AR em tecidos de bexiga de pacientes que passam pela cistectomia radical revelaram uma preponderância de mRNA de β 3AR (97 %, cf 1,5 % para mRNA de β 1AR e 1,4 % para mRNA de β 2AR). Além disso, a expressão de mRNA de β 3AR foi equivalente em bexigas humanas de controle e obstruídas. Estes

dados sugerem que a obstrução na saída da bexiga não resulta na infrarregulação de $\beta 3AR$, ou na alteração da relaxação do detrusor mediada pelo $\beta 3AR$. A responsividade do $\beta 3AR$ também foi comparada em tiras de bexiga obtidas durante a cistectomia ou enterocistoplastia de pacientes julgados ter função de bexiga normal e de pacientes com hiporreflexia ou hiperreflexia de detrusor. Nenhuma diferença no grau ou potência da relaxação mediada pelo agonista de $\beta 3AR$ foi observada, compatível com o conceito de que a ativação de $\beta 3AR$ é um modo eficaz de relaxar o detrusor em estados normais e patogênicos.

10 Evidência funcional no sustento de um papel importante para o $\beta 3AR$ na armazenagem de urina emana de estudos *in vivo*. A seguir da administração intravenosa aos ratos, o agonista de $\beta 3AR$ seletivo de roedor CL3 1 6243 reduz a pressão da bexiga e em estudos cistométricos aumenta a capacidade da bexiga levando à prolongação de intervalo de micção sem
15 aumentar o volume de urina residual.

A bexiga superativa é caracterizada pelos sintomas de urgência urinária, com ou sem incontinência urinária de urgência, usualmente associada com a frequência e noctúria. A prevalência da OAB nos Estados Unidos e Europa foi estimada em 16 a 17 % tanto na mulher quanto no
20 homem acima da idade de 18 anos. A bexiga superativa é mais frequentemente classificada como idiopática, mas também pode ser secundária à condição neurológica, obstrução da saída da bexiga e outras causas. A partir de uma perspectiva fisiopatológica, o complexo do sintoma da bexiga superativa, especialmente quando associado com a incontinência de
25 urgência, é sugestiva de superatividade do detrusor. A urgência com ou sem incontinência foi mostrada impactar negativamente o bem estar tanto social quanto médico e representa uma carga significativa em termos de gastos com saúde diretos e indiretos anuais. De maneira importante, a terapia médica corrente para a urgência (com ou sem incontinência) é subótima, visto que

muitos pacientes não demonstram uma resposta adequada aos tratamentos correntes, e/ou são incapazes de tolerar os tratamentos correntes (por exemplo, boca seca associada com a terapia anticolinérgica). Portanto, existe necessidade quanto a terapias novas, bem toleradas que eficazmente tratem a

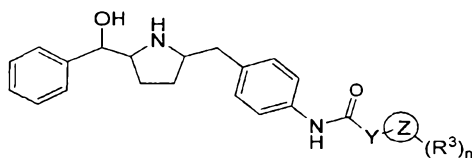
5 frequência urinária, urgência e incontinência, como monoterapia ou em combinação com terapias disponíveis. Agentes que relaxam o músculo liso da bexiga, tais como agonistas de $\beta 3AR$, são esperados ser eficazes para tratar tais distúrbios urinários.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção diz respeito a novos agonistas de $\beta 3AR$, composições farmacêuticas que os contenham, bem como métodos para o tratamento ou profilaxia de distúrbios mediados através de $\beta 3AR$ usando tais novos compostos.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

15 A presente invenção descreve os compostos da Fórmula estrutural Ia:



Ia

em que

20 n é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

Y é selecionado do grupo que consiste de:

(1) alcanodiíla C_1-C_5 , alcenodiíla C_2-C_5 e alcinodiíla C_2-C_5 , em que cada um de alcanodiíla, alcenodiíla e alcinodiíla é opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados de

25 halogênio, $-OR^a$ e $-S(O)_p$ - alquila C_1-C_3 , em que p é 0, 1, ou 2;

(2) $-(CR^aR^a)_j-Q-(CR^aR^a)_k$, em que j e k são números inteiros independentemente selecionados de 0, 1 e 2,

(3) uma ligação, e

(4) fenileno opcionalmente substituído com um a três grupos independentemente selecionados de R^1 ;

Z é selecionado do grupo que consiste de:

- (1) fenila,
- 5 (2) um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de from oxigênio, enxofre e nitrogênio,
- (3) um anel benzeno fundido a um anel carbocíclico C_5-C_{10} ,
- (4) um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio fundido a um
- 10 anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, e
- (5) um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio fundido a um anel carbocíclico C_5-C_{10} ;

15 R^1 é selecionado do grupo que consiste de:

- (1) alquila C_1-C_5 opcionalmente substituído com 1 a 5 átomos de halogênio,
- (2) cicloalquila C_3-C_6 ,
- (3) halogênio,
- 20 (4) nitro,
- (5) ciano,
- (6) $-C(O)R^a$,
- (7) $-C(O)_2R^a$,
- (8) $-C(O)NR^aR^b$, e
- 25 (9) $-QR^b$;

R^3 é selecionado do grupo que consiste de:

- (1) alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos independentemente selecionados de halogênio, $-OR^a$, $-CO_2R^a$ e $-CONR^aR^b$,
- (2) $-(CH_2)_t$ -fenila ou $-(CH_2)_t$ -O-fenila, em que t é 0, 1, 2, 3, 4,

ou 5 e em que o dito fenila em cada um é opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_5 opcionalmente substituído com 1 a 5 átomos de halogênio e $-OR^a$,

- (3) oxo,
- (4) tioxo,
- (5) halogênio,
- (6) $-CN$,
- (7) cicloalquila C_3-C_6 ,
- (8) anel $-(CH_2)_t$ -heterocíclico ou anel $-(CH_2)_t$ -O-hetero-cíclico,

em que t é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 e em que o anel heterocíclico em cada um é um anel de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente fundido em orto a um anel benzeno e opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_5 opcionalmente substituído com 1 a 5 átomos de halogênio e $-OR^a$,

- (9) $-OR^a$,
- (10) $-C(O)OR^a$,
- (11) $-C(O)R^a$,
- (12) $-C(O)NR^aR^b$,
- (12) $-NR^aR^b$,
- (13) $-NR^aC(O)R^b$,
- (14) $-NR^aC(O)OR^b$, e
- (15) $-NR^aC(O)NR^aR^b$;

R^a é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído com 1 a 5 átomos de halogênio;

R^b é selecionado do grupo que consiste de:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos

selecionados do grupo que consiste de:

- (a) hidróxi,
 (b) halogênio,
 (c) $-\text{CO}_2\text{R}^a$,
 (d) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquila $\text{C}_1\text{-C}_3$, em que p é 0, 1, ou 2;
 5 (e) cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$,
 (f) alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênios, e
 (g) fenila opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos independentemente selecionados do grupo que consiste de halogênio, nitro, -
 10 NR^aR^a , trifluorometila, trifluorometóxi, alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$ e $-\text{OR}^a$,
 (3) cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$, e
 (4) fenila opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos selecionados do grupo que consiste de:
 (a) halogênio,
 15 (b) nitro,
 (c) $-\text{NR}^a\text{R}^a$,
 (d) $-\text{OH}$,
 (e) alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente substituído com 1 a 5 halogênios,
 20 (f) $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, em que p é 0, 1, ou 2; e
 (g) alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente substituído com até 5 grupos selecionados de hidróxi, halogênio, trifluorometila, ciano, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$ e $-\text{QR}^c$;
 R^c é selecionado do grupo que consiste de:
 25 (1) Z opcionalmente substituído com até 5 grupos selecionados de halogênio, trifluorometila, ciano, alquila $\text{C}_1\text{-C}_5$ e alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_5$, e
 (2) alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$; e
 Q é selecionado do grupo que consiste de:
 (1) $-\text{N}(\text{R}^a)-$,

(2) -O- e

(3) -S(O)_p-, em que p é 0, 1, ou 2;

ou um sal destes farmaceuticamente aceitáveis

Em uma forma de realização da Fórmula Ia estão os
 5 compostos em que n é 0, 1, 2 ou 3. Em um subconjunto desta forma de
 realização, n é 0. Em um outro subconjunto, n é 1. Ainda em uma outra forma
 de realização, n é 2.

Em uma forma de realização da Fórmula Ia estão os
 compostos em que Y é metileno, -CH(CH₃)- ou uma ligação. Em um
 10 subconjunto deste Y é metileno ou -CH(CH₃)-. Em um outro subconjunto
 deste Y é uma ligação.

Em uma outra forma de realização da Fórmula Ia estão os
 compostos em que Z é selecionado do grupo que consiste de:

(1) um anel heterocíclico de 5 membros tendo um átomo de
 15 nitrogênio e 0 a 3 heteroátomos adicionais independentemente selecionados
 de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

(2) um anel heterocíclico de 6 membros tendo 1, 2 ou 3 átomos
 e nitrogênio, ou 1 átomo de nitrogênio e átomo de oxigênio ou enxofre,

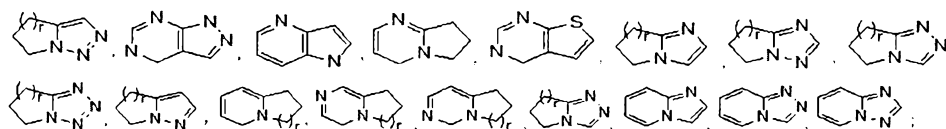
(3) um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4
 20 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio fundido a um
 anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de
 oxigênio, enxofre e nitrogênio, e

(4) um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4
 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio fundido a um
 25 anel carbocíclico C₅-C₁₀.

Em uma outra forma de realização da Fórmula Ia estão os
 compostos em que Z é selecionado do grupo que consiste de tiazolila,
 oxazolila, piridila, diidropiridila, triazolila (incluindo 1,2,4-triazolila e 1,2,3-
 triazolila), tetrazolila, pirimidinila, diidropirimidinila, tetraidro-pirimidinila,

pirazinila, diidropirazinila, piridazinila, diidropiridazinila, pirrolidinila, imidazolila, pirazolila e oxadiazolila (incluindo 1,2,4-oxadiazolila e 1,2,5-oxadiazolila). Em um subconjunto desta forma de realização, Z é selecionado do grupo que consiste de tiazolila, piridila, diidropiridila, 1,2,4-triazolila, pirimidinila, diidropirimidinila, piridazinila, diidropiridazinila e pirazolila.

Em uma outra forma de realização da Fórmula Ia estão os compostos em que Z é selecionado do grupo que consiste de



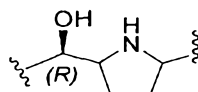
em que r é 1 ou 2. Tal e qualquer um dos outros anéis fundidos adequados podem ser ligados ao resto da molécula por intermédio de um átomo de carbono ou um átomo e nitrogênio em cada anel.

Em uma outra forma de realização da Fórmula Ia estão os compostos em que R³ é selecionado do grupo que consiste de:

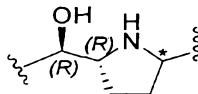
- (1) alquila C₁-C₆ opcionalmente substituído com halogênio ou -OR^a,
 - (2) -oxo,
 - (3) halogênio,
 - (4) -OR^a,
 - (5) -C(O)NR^aR^a, e
 - (6) -NR^aR^a;
- em que R^a é como definido acima.

Em um subconjunto desta forma de realização, R³ é metila ou etila. Em um outro subconjunto, R³ é oxo. Em um outro subconjunto, R³ é -NH₂.

Em uma outra forma de realização da Fórmula Ia estão os compostos tendo a estereoconfiguração especificada no centro quiral indicado:



Em uma outra forma de realização da Fórmula Ia estão os compostos tendo a estereoconfiguração especificada no centro quiral indicado, com o centro quiral marcado com um asterisco sendo R ou S:



5

Em um subconjunto, a configuração no centro quiral marcado com um asterisco é S.

Como aqui usado “alquila” é intencionado a incluir grupos de hidrocarboneto alifáticos, saturados, tanto de cadeia ramificada quanto reta tendo o número especificado de átomos de carbono, por exemplo, metila (Me), etila (Et), n-propila (Pr), n-butila (Bu), n-pentila, n-hexila e os seus isômeros tais como isopropila (i-Pr), isobutila (i-Bu), sec-butila (s-Bu), terc-butila (t-Bu), isopentila, isoexila e outros. “Cicloalquila” significa um anel carbocíclico monicíclico saturado, tendo o número especificado de átomos de carbono, por exemplo, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono. Os exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila.

O termo “alcanodiíla” refere-se a um radical de hidrocarboneto bivalente reto ou ramificado tendo o número especificado de átomos de carbono. “Alcanodiíla” e “alcinodiíla” referem-se aos radicais de hidrocarboneto bivalentes retos ou ramificados, insaturados. Um “alcenodiíla” é caracterizado por uma ligação de carbono-carbono e um “alcinodiíla” é caracterizado por uma ligação tripla de carbono-carbono. Os exemplos de “alcanodiíla” incluem, mas não são limitados a, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), 1,1-etanodiíla (-CH(CH₃)-), 1,2-propanodiíla (-CH(CH₃)CH₂-), 2-metil-1,1-propanodiíla (-CH[C(CH₃)₂]-); os exemplos de “alcenodiíla” incluem, mas não são limitados a, 1,1-etenodiíla (-C(=CH₂)-), 1,2-etenodiíla (-CH=CH-) e 2-propen-1,1-diíla (-CH(CH=CH₂)-); os exemplos de

“alcinodiíla” incluem, mas não são limitados a, 1,2-etilenodiíla ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) e 3-butin-1,1-diíla ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH})-$). O exemplo de um alcanodiíla substituído por halogênio é $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{F})-$.

O termo “opcionalmente substituído” significa “não substituído ou substituído,” e portanto, as fórmulas estruturais genéricas aqui descritas abrangem os compostos que contêm o substituinte opcional específico bem como os compostos que não contêm o substituinte opcional. Cada variável é independentemente definida cada vez que ela ocorre dentro das definições da fórmula estrutural genéricas.

Os termos “halo” ou “halogênio” são intencionados a incluir flúor, cloro, bromo e iodo, a menos que de outro modo mencionado. Flúor e cloro preferidos.

Os termos “carbociclo” ou “carbocíclico” referem-se aos anéis saturados, parcialmente não saturados e aromáticos tendo apenas átomos de carbono no anel. Os exemplos incluem, mas não são limitados a ciclopentila, cicloexila, cicloetila, ciclooctila, ciclopentenila, ciclo-exenila, cicloexadienila e fenila. O termo “arila” refere-se a um carbociclo aromático. Dentro da definição para Z, o termo “um anel benzeno fundido a um anel carbocíclico $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ ” inclui, mas não é limitado a, naftila, diidronaftila, tetraidronaftila, indanila, indenila, benzociclohepteno, tetraidrobenzocicloheptano e outros; preferivelmente benzeno é fundido a um anel carbocíclico $\text{C}_5\text{-C}_6$. Tal anel fundido pode ser ligado ao resto da molécula por intermédio de um átomo de carbono em cada anel.

Os termos “heterociclo” ou “heterocíclico” referem-se aos anéis saturados, parcialmente não saturados e aromáticos tendo pelo menos um heteroátomo do anel e pelo menos um átomo de carbono do anel; o heterociclo pode ser ligado ao resto da molécula por intermédio de um átomo de carbono do anel ou um átomo de nitrogênio do anel. Os termos “heteroarila” ou “heteroaromático” referem-se a um heterociclo aromático.

Dentro da definição para Z, o termo “um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio” inclui, mas não é limitado a, pirrolila, tienila, furanila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolidinila, tetraidrofuranila, piridinila, diidropiridinila, tetraidropiridinila, pirimidinila, diidropirimidinila, tetraidropirimidinila, pirazinila, diidro-pirazinila, tetraidropirazinila, piridazinila, diidropiridazinila, tetraidro-piridazinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, piranila, diidro-piranila, tetraidropiranila e outros.

Para o termo $(R^3)_n$, bem como quaisquer outras notações similares, quando n é 0, então R^3 é hidrogênio; quando n é maior do que 1, então cada ocorrência R^3 é independentemente selecionada de todos os grupos R^3 adequados ou indicados.

Isômeros Ópticos - Diastereômeros - Isômeros Geométricos - Tautômeros

Os compostos aqui descritos podem conter um centro assimétrico e assim podem existir como enantiômeros. Onde os compostos de acordo com a invenção possuem dois ou mais centros assimétricos, eles podem adicionalmente existir como diastereômeros. Quando as ligações ao carbono quiral são representadas como linhas retas nas fórmulas da invenção, é entendido que tanto a configuração (R) quanto (S) do carbono quiral e consequentemente tanto enantiômeros quanto misturas destes, são abrangidos dentro das fórmulas. A presente invenção inclui todos os tais estereoisômeros possíveis como enantiômeros resolvidos substancialmente puros, misturas racêmicas destes, bem como misturas de diastereômeros. A Fórmula Ia acima é mostrada sem uma estereoquímica definitiva em certas posições. A presente invenção inclui todos os estereoisômeros da Fórmula Ia e sais destes farmacologicamente aceitáveis.

Os pares diastereoisoméricos de enantiômeros podem ser separados, por exemplo, pela cristalização fracionária de um solvente

adequado e o par de enantiômeros assim obtidos podem ser separados em estereoisômeros individuais pelos meios convencionais, por exemplo pelo uso de um ácido ou base opticamente ativos como um agente de resolução ou em uma coluna de HPLC quiral. Além disso, qualquer enantiômero ou diastereômero de um composto da Fórmula geral Ia pode ser obtido pela síntese estereoespecífica usando materiais ou reagentes de partida opticamente puros da configuração conhecida.

Quando os compostos aqui descritas contêm ligações duplas olefinicas, a menos que de outro modo especificado, tais ligações duplas são intencionadas a incluir isômeros geométricos tanto E quanto Z.

Alguns dos compostos aqui descritos podem existir com pontos diferentes de ligação do hidrogênio, aludido como tautômeros. Por exemplo, compostos incluindo carbonila grupos $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (formas de cetona) podem sofrer tautomerismo para formar grupos hidroxila $\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ (formas de enol). Tanto cetona quanto as formas de enol, individualmente bem como misturas destes, são incluídas dentro do escopo da presente invenção.

Sais

O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se a sais a partir das bases ou ácidos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos. Quando o composto da presente invenção é ácido, seu sal correspondente pode ser convenientemente preparado das bases farmaceuticamente aceitáveis não tóxicas, incluindo bases inorgânicas e bases orgânicas. Os sais derivados de tais bases inorgânicas incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre (cúprico e cuproso), férrico, ferroso, lítio, magnésio, manganês (cúprico e cuproso), potássio, sódio, zinco e outros sais. Preferidos são os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Os sais preparados a partir de bases farmaceuticamente aceitáveis não tóxicas orgânicas incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias derivadas a partir de fontes tanto que

ocorrem naturalmente quanto sintéticas. As bases farmacologicamente aceitáveis não tóxicas orgânicas a partir dos quais sais podem ser formados incluem, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicicloexilamina, lisina, metilglicamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropil-amina, trometamina e outros.

Quando o composto da presente invenção é básico, seu sal correspondente pode ser convenientemente preparado a partir dos ácidos inorgânicos e orgânicos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis. Tais ácidos incluem, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glicólico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico e outros. Preferidos são os ácidos cítrico, bromídrico, clorídricos, maléico, fosfórico, sulfúrico e tartárico.

Solvatos

A presente invenção inclui dentro do seu escopo solvatos de compostos da Fórmula Ia. Como aqui usado, o termo "solvato" refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (isto é, um composto da Fórmula Ia) ou um sal destes farmacologicamente aceitáveis e um solvente que não interfere com a atividade biológica do soluto. Os exemplos de solventes incluem, mas não são limitados a água, etanol e ácido acético. Quando o solvente é água, o solvato é conhecido como hidrato; os hidratos incluem, mas não são limitados a, hemi-, mono, sesqui-, di- e triidratos.

Pró Drogas

A presente invenção inclui dentro do seu escopo o uso de pró

drogas dos compostos desta invenção. No geral, tais pró drogas serão derivados funcionais dos compostos desta invenção que são facilmente conversíveis *in vivo* no composto requerido. Assim, nos métodos de tratamento da presente invenção, o termo “administrar” deve abranger o

5 tratamento de várias condições descritas com um composto da Fórmula Ia ou com um composto que pode não ser um composto da Fórmula Ia, mas que converte a um composto da Fórmula Ia *in vivo* depois da administração ao paciente. Os procedimentos convencionais para a seleção e a preparação de derivados de pró medicamento adequados são descritos, por exemplo, em

10 “Design of Prodrugs,” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Utilidades

Os compostos da presente invenção são agonistas potentes de β 3-adrenoceptor e como tais são úteis no tratamento ou prevenção de doenças, distúrbios ou condições mediadas pela ativação de β 3-adrenoceptor.

15 Assim um aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento, controle ou prevenção de tais doenças, distúrbios, ou condições em um mamífero que compreende administrar ao tal mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula Ia. O termo “mamífero” inclui seres humanos e animais não humanos tais como cães e

20 gatos e outros. As doenças, distúrbios ou condições para os quais os compostos da presente invenção são úteis no tratamento ou prevenção incluem, mas não são limitados a, (1) bexiga super ativa, (2) incontinência urinária, (3) incontinência urinária de urgência, (4) urgência urinária, (5) diabetes melito, (6) hiperglicemia, (7) obesidade, (8) hiperlipidemia, (9)

25 hipertrigliceridemia, (10) hipercolesterolemia, (11) aterosclerose de artérias coronária, cerebrovascular, periférica, (12) distúrbios gastrointestinais incluindo úlcera péptica, esofagite, gastrite e duodenite, (incluindo aquela induzida pelo *H. pylori*), ulcerações intestinais (incluindo doença do intestino inflamatório, colite ulcerativa, Doença de Crohn e proctite) e ulcerações

gastrointestinais, (13) inflamação neurigênica de vias aéreas, incluindo tosse, asma, (14) depressão, (15) doenças da próstata tais como hiperplasia prostática benigna, (16) síndrome do intestino irritável e outros distúrbios que necessitam da motilidade intestinal diminuída, (17) retinopatia diabética, (18) trabalho de parto prematuro e (19) pressão intraocular elevada e glaucoma.

Qualquer via adequada de administração pode ser utilizada para prover um mamífero, especialmente um ser humano com dosagem eficaz de um composto da presente invenção. Por exemplo, oral, retal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal e outra pode ser utilizada. As formas de dosagem incluem tabletes, pastilhas, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, cremes, unguentos, aerossóis e outros. Preferivelmente compostos da Fórmula Ia são administrados oralmente.

A dosagem eficaz do ingrediente ativo utilizada pode variar dependendo do composto particular utilizado, do modo de administração, da condição que é tratada e da severidade da condição que é tratada. Tal dosagem pode ser associada facilmente por uma pessoa habilitada na técnica.

Quando do tratamento da bexiga super ativa (OAB) em conjunção com outros agentes anti-OAB, ou sozinha, no geral resultados satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de 0,01 miligrama a cerca de 100 miligramas por quilograma de peso corporal do animal, preferivelmente dado em uma dose única ou em doses individuais de duas a seis vezes ao dia, ou na forma de liberação prolongada. No caso de um ser humano adulto de 70 kg, a dose diária total no geral será de cerca de 0,7 miligrama a cerca de 3500 miligramas, ou mais especificamente, de cerca de 0,7 miligrama a cerca de 2000 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ótima.

Quando do tratamento da obesidade, em conjunção com diabetes e/ou hiperglicemia, ou sozinho, no geral resultados satisfatórios são

obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de 0,01 miligrama a cerca de 100 miligramas por quilograma de peso corporal do animal, preferivelmente dado em uma dose única ou em doses individuais de duas a seis vezes ao dia, ou na forma de liberação prolongada. No caso de um ser humano adulto de 70 kg, a dose diária total no geral será de cerca de 0,7 miligrama a cerca de 3500 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ótima.

Quando do tratamento da diabetes melito e/ou hiperglicemia, bem como outras doenças ou distúrbios para os quais os compostos da Fórmula Ia são úteis, no geral resultados satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,001 miligrama a cerca de 100 miligrama por quilograma de peso corporal do animal, preferivelmente dado em uma dose única ou em doses individuais de duas a seis vezes ao dia, ou na forma de liberação prolongada. No caso de um ser humano adulto de 70 kg, a dose diária total no geral será de cerca de 0,07 miligramas a cerca de 350 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ótima.

Em uma forma de realização, um composto da presente invenção é usado na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio mediados pela ativação de β 3-adrenoceptor.

Um outro aspecto da presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto da Fórmula Ia e um carreador farmacêuticamente aceitáveis. As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um composto da Fórmula Ia como um ingrediente ativo ou um sal destes farmacêuticamente aceitáveis e também podem conter um carreador farmacêuticamente aceitável e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. O termo “sais farmacêuticamente aceitáveis” refere-se aos sais preparados a partir de bases ou ácidos farmacêuticamente

aceitáveis não tóxicos incluindo bases inorgânicas ou ácidas e bases orgânicas ou ácidas.

As composições incluem composições adequadas para a administração oral, intravesicular, retal, tópica, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inalação nasal ou bucal), ou nasal, embora a via mais adequada em qualquer caso dado dependerá da natureza e severidade das condições sendo tratadas e da natureza do ingrediente ativo. Elas podem estar convenientemente presentes na forma de dosagem única e preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia.

No uso particular, os compostos da Fórmula Ia podem ser combinados como o ingrediente ativo em mistura íntima com um carreador farmacêutico de acordo com as técnicas de combinação farmacêutica convencionais. O carreador pode tomar uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral (incluindo intravenosa). Na preparação das composições para a forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais pode ser utilizado, tal como, por exemplo, água, glicosil, óleos, álcoois, agentes de flavorização, preservantes, agentes corantes e outros no caso de preparações líquidas orais, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções; ou carreadores tais como amidas, açúcares, celulose microcristalina, diluente, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes de desintegração e outros no caso de preparações sólidas orais tais como, por exemplo, pós, cápsulas duras e moles e tabletes, com as preparações sólidas orais sendo preferidas em relação às preparações líquidas.

Por causa da facilidade de administração, tabletes e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral mais vantajosa no caso em que os carreadores farmacêuticos sólidos são obviamente utilizados. Se desejado, os tabletes podem ser revestidos pelas técnicas padrão aquosas ou não

aquosas. Tais composições e preparações devem conter pelo menos 0,1 por cento do composto ativo. A porcentagem do composto ativo nestas composições, naturalmente, pode ser variada e convenientemente pode ser entre cerca de 2 por cento a cerca de 60 por cento do peso da unidade. A

5 quantidade do composto ativo em tais composições terapeuticamente úteis é tal que a dosagem eficaz será obtida. Os compostos ativos também podem ser administrados intranasalmente como, por exemplo, gotas ou pulverizações líquidas.

Os tabletes, pílulas, cápsulas e outros também podem conter

10 um ligador tal como goma tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes tais como fosfato de dicálcio; um agente de desintegração tal como amido de milho, amido de batata, ácido algínico; um lubrificante tal como estearato de magnésio; e um agente adoçante tal como sacarose, lactose ou sacarina. Quando uma forma unitária de dosagem é uma cápsula, a mesma

15 pode conter, além dos materiais do tipo acima, um carreador líquido tal como um óleo graxo.

Vários outros materiais podem estar presentes como camada ou para modificar a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, tabletes podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos. Um xarope

20 ou elixir podem conter, além do ingrediente ativo, sacarose como um agente adoçante, metila e propilparabenos como preservantes, um corante e um flavorizante tal como sabor de cereja ou laranja.

Os compostos da Fórmula Ia também podem ser administrados parenteralmente. As soluções ou suspensões destes compostos ativos podem

25 ser preparados em água adequadamente misturadas com um tensoativo tal como hidróxi-propilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicosil líquido e misturas destes em óleos. Sob condições comuns de armazenagens e o uso, destas porções que contém um preservante para prevenir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas as formas farmacêuticas incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea das soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todo caso, a forma deve ser estéril e deve ser fluida até o grau em que
5 seringabilidade fácil exista. A mesma deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenagem e deve ser preservada contra a ação de contaminação de microorganismos tais como bactérias e fungos. O carreador pode ser um solvente ou dispersão média contendo, por exemplo, água, etanol, propiol (por exemplo glicerol, propileno glicol e polietileno glicol
10 líquido), misturas adequadas destes e óleos vegetais.

Os compostos da Fórmula Ia podem ser usados em combinação com outras drogas que são usados no tratamento /prevenção/supressão ou melhora das doenças ou condições para os quais os compostos da Fórmula Ia são úteis. Tais outros drogas podem ser
15 administrados, por uma via e em uma quantidade comumente usada destes, contemporânea ou sequencialmente com um composto da Fórmula Ia. Quando um composto da Fórmula Ia é usado contemporaneamente com um ou mais outras drogas, uma forma de dosagem unitária farmacêutica que contém tais outras drogas além do composto da Fórmula Ia é preferido.
20 Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aqueles que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos, além de um composto da Fórmula Ia. Os exemplos de outros ingredientes ativos que podem ser combinados com um composto da Fórmula Ia, administrados separadamente ou nas mesmas composições farmacêuticas,
25 incluem, mas não são limitados a:

(a) medicamentos para bexiga super ativa incluindo (i) antagonistas do receptor muscarínico (por exemplo tolterodina, oxibutinina incluindo 5-oxibutinina, hiosciamina, propantelina, propiverina, tróspio incluindo cloreto de tróspio, solifenacina, darifenacina, imidafenacina,

fesoterodinaa, temiverina, SVT-40776, 202405 pela GlaxoSmithKline, TD6301, RBX9841, DDP200, PLD179, e outros anticolinérgicos. Ver, por exemplo, US 5.382.600, US 3.176.019, US 3.480.626, US 4.564.621, US 5.096.890, US 6.017.927, US 6.174.896, US 5.036.098, US 5.932.607, US 6.713.464, US 6.858.650, e DD 106643. Ver também. US 6.103.747, US 6.630.162, US 6.770.295, US 6.911.217, US 5.164.190, US 5.601.839, US 5.834.010, US 6.743.441; WO 2002000652; WO 200400414853. Como será avaliado por aqueles de habilidade na técnica, estas drogas podem ser administradas oral ou topicamente em formas de liberação padrão ou prolongadas, tais como tolterodina de liberação prolongada, oxibutinina de liberação prolongada e oxibutinina transdérmica), (ii) antagonistas de NK-1 ou NK-2 (por exemplo aprepitant, cizolirtina, compostos divulgados na WO 2005/073191, WO 2005/032464 e outros antagonistas de NK-1 reportados), (iii) antagonistas do receptor alfa adrenérgico (por exemplo alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin e outros), (iv) abridores do canal de potássio (por exemplo cromacalim, pinacidila e outros), (o esquema vanilóides e outro moduladores do nervo aferente - agonistas e antagonistas (por exemplo capsaicina, resiniferatoxin e outros), (vi) agonistas do receptor de dopamina D1 (por exemplo pergolinda), (vii) inibidores serotoninérgico e/ou da recaptação da norepinefrina (por exemplo duloxetine), (viii) inibição da junção neuromuscular de liberar acetilcolina (por exemplo toxina botulínica), (ix) bloqueadores do canal de cálcio (por exemplo diltiazem, nifedipina, verapamil e outros), (x) inibidores da síntese de prostaglandina (por exemplo flurbiprofen), (xi) antagonistas do receptor de ácido gama aminobutírico (por exemplo baclofen), (xii) preparações de estrogênio vaginal (xiii) inibidores da recaptação de norepinefrina seletiva, (xiv) agonistas de 5-HT_{2C}, (xv) bloqueador do canal de sódio ativado por voltagem, (xvi) antagonistas do receptor purinérgico P2X (por exemplo antagonistas de P2X₁ ou P2X₃), (xvii) inibidores de PAR2, (xviii) inibidores da fosfodiesterase (por exemplo,

inibidores de PDE1, PDE4 e PDE5); e (xix) abridores do canal de potássio sensíveis a ATP.

(b) sensibilizadores de insulina incluindo (i) agonistas de PPAR γ tais como as glitazonas (por exemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 e outros) e compostos divulgados na WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 e 97/27847; (ii) biguanidas tais como metformina e fenformina;

(c) insulina ou miméticos de insulina;

(d) sulfoniluréias tais como tolbutamida e glipizida;

10 (e) inibidores da α -glicosidase (tais como acarbose),

(f) agentes que diminuem colesterol tais como (i) inibidores da HMG-CoA redutase (lovastatina, sinvastatina e pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e outras estatinas), (ii) sequestrantes (colestiramina, colestipol e um derivado de dialquilaminoalquila de um dextrano reticulado), (ii) álcool nicotínico, ácido nicotínico ou um sal deste, (iii) agonistas do receptor α proliferador-ativador tais como derivados do ácido fenofíbrico (genfibrozila, clofibrato, fenofibrato e benzafibrato), (iv) inibidores da absorção de colesterol por exemplo beta-sitosterol e ezetimibe e inibidores da (acil CoA:colesterol aciltransferase) por exemplo melinamida, (o esquema) 15 probucol, (vi) vitamina E e (vii) tiromiméticos;

20 (g) Agonistas de PPAR δ tais como aqueles divulgados na WO 97/28149;

(h) compostos antiobesidade tais como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat e outros agonistas do 25 receptor adrenérgico de β_3 ;

(i) Agentes modificadores do comportamento de alimentação tais como antagonistas do neuropeptídeo Y (por exemplo neuropeptídeo Y5) tais como aqueles divulgados na WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 e WO 97/20823;

(j) Agonistas de PPAR α tais como descritos na WO 97/36579 pela Glaxo;

(k) Antagonistas de PPAR γ como descritos na WO 97/10813; e

5 (l) Inibidores da recaptação de serotonina tal como fluoxetina e sertralina.

Em uma forma de realização, um composto da presente invenção e um segundo agente ativo como descrito acima são usados na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma
10 doença ou distúrbio mediados pela ativação do β 3-adrenoceptor.

Os compostos da Fórmula Ia da presente invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos dos seguintes Esquemas e Exemplos usando materiais apropriados e são exemplificados ainda pelos seguintes exemplos específicos. Além disso, pela utilização dos
15 procedimentos aqui descritos, uma pessoa de habilidade comum na técnica pode facilmente preparar compostos adicionais da presente invenção aqui reivindicada. Os compostos ilustrados nos exemplos, entretanto, não devem ser interpretados como formando o único gênero que é considerado como a invenção. Os Exemplos ilustram ainda detalhes para a preparação dos
20 compostos da presente invenção. Aqueles habilitados na técnica facilmente entenderão que as variações conhecidas das condições e processos dos seguintes procedimentos preparativos podem ser usados para preparar estes compostos. Os presentes compostos são no geral isolados na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como aqueles descritos anteriormente
25 acima. As bases de amina livre que correspondem aos sais isolados podem ser gerados pela neutralização com uma base adequada, tal como hidrogeno carbonato de sódio aquoso, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio e a extração da base de amina livre liberada em um solvente orgânico seguido pela evaporação. A base de amina livre isolada

desta maneira pode ser convertida ainda em um outro sal farmaceuticamente aceitável pela dissolução em um solvente orgânico seguido pela adição do ácido apropriado e evaporação, precipitação, ou cristalização subsequentes. Todas as temperaturas são em graus Celsius a menos que de outro modo mencionado. Os espectros de massa (MS) foram medidos pela espectroscopia de massa iônica de pulverização de elétron.

Uma variedade de técnicas cromatográficas podem ser utilizadas na preparação dos compostos. Estas técnicas incluem, mas não são limitadas a: Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) incluindo HPLC de fase normal, fase reversa e fase quirál; Cromatografia Líquida de Média Pressão (MPLC), Cromatografia de Fluido Super Crítico; Cromatografia de Camada Fina preparativa (TLC prep); cromatografia cintilante com gel de sílica ou gel de sílica de fase reversa; cromatografia de troca iônica; e cromatografia radial. Todas as temperaturas são em graus Celsius a menos que de outro modo mencionado.

A frase “condições de reação de ligação de peptídeo padrão” significa a ligação de um ácido carboxílico com uma amina usando um agente ativador de ácido tal como EDC, DCC e BOP em um solvente inerte tal como diclorometano na presença de um catalisador tal como HOBT e HOAT. O uso de grupos de proteção para as funcionalidades de amina e ácido carboxílico para facilitar a reação desejada e minimizar as reações indesejadas é bem documentado. As condições requeridas para remover os grupos de proteção são encontradas em livros textos padrão tais como Greene, T e Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, NY, 1991. MOZ e BOC são grupos de proteção comumente usados na síntese orgânica e as suas condições de remoção são conhecidas por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, MOZ pode ser removido pela hidrogenação catalítica na presença de um metal nobre ou seu óxido tal como paládio em carbono ativado em um solvente prótico tal como metanol ou

etanol. Em casos onde a hidrogenação catalítica é contraindicada devido à presença de outras funcionalidades potencialmente reativas, a remoção de grupos MOZ também pode ser obtida pelo tratamento com uma solução de ácido trifluoroacético, ácido clorídrico ou gás de cloreto de hidrogênio, em um solvente tal como diclorometano, metanol, ou acetato de etila. A remoção de grupos de proteção de BOC é realizada com um ácido forte, tal como ácido trifluoroacético, ácido clorídrico, ou gás de cloreto de hidrogênio, em um solvente tal como diclorometano, metanol, ou acetato de etila.

Por todo o pedido, os seguintes termos têm os significados indicados a menos que de outro modo mencionado:

	<u>Termo</u>	<u>Significado</u>
	Ac	Acila (CH ₃ C(O)-)
	Aq.	Aquoso
	Bn	Benzila
15	BOC (Boc)	t-Butiloxicarbonila
	BOP	hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-iloxitris-(dimetilamino)fosfônio
	°C	Graus centígrados
	Calc. ou calc'd	Calculado
20	Celite	Celite® terra diatomácea
	DCC	Dicicloexilcarbodiimida
	DCM	Diclorometano
	DIEA	N,N-diisopropil-etilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
25	DMF	N,N-dimetilformamida
	EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	Eq. ou equiv.	Equivalente(s)
	ES-MS e ESI-MS	Espectroscopia de massa de íon de pulverização de elétron

	Et	Etila
	EtOAc	Acetato de etila
	g	Gramas(s)
	h ou hr	Hora(s)
5	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametilurônio
	HOAc	Ácido acético
	HOAT	1-Hidróxi-7-azabenzotriazol
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
10	HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho LC/MS ou LC-MASS
		Espectro de massa da cromatografia líquida
	L	Litro(s)
	M	Molar(es)
	Me	Metila
15	MeOH	Metanol
	MF	Fórmula molecular
	min	Minuto(s)
	mg	Miligrama(s)
	ml	Mililitro(s)
20	mmol	Milimole(s)
	MOZ (Moz)	p-Metoxibenziloxycarbonila
	MP	Ponto de fusão
	MS	Espectro de massa
	nM	Nanomolar
25	OTf	Trifluorometanossulfonila
	Ph	Fenila
	Prep.	Preparativa
	Ref	Referência
	r.t. ou rt	Temperatura ambiente

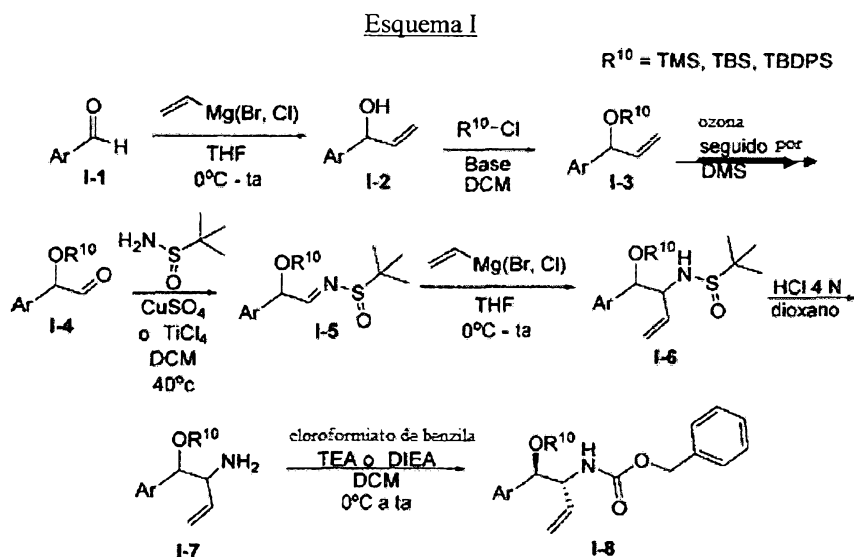
	Sat.	Saturado
	SCF CO ₂ S	Dióxido de carbono fluido super crítico
	TBAF	Fluoreto de tetrabutylamônio
	TBAI	Iodo tetrabutylamônio
5	TBDPS	Difenilsilil de terc-butila
	TBS, TBDMS	Dimetilsilil de terc-butila
	TEA ou Et ₃ N	Trietilamina
	Tf	Triflato ou trifluorometanossulfonato
	TFA	Ácido trifluoroacético
10	THE	Tetraidrofurano
	TLC	Cromatografia de camada fina
	TMS	Trimetilsilila

Os Esquemas de reação abaixo ilustram os métodos utilizados na síntese dos compostos da presente invenção da Fórmula Ia. Todos os substituintes são como definidos acima a menos que de outro modo indicados. A síntese dos novos compostos da Fórmula Ia que são o objeto desta invenção pode ser ligada por um ou mais das várias vias similares.

No Esquema I, comercialmente disponível I-1 é tratado com uma solução 1 a 2 M de vinila Grignard em THF anidro ou éter em uma temperatura de 0° C e foi deixado aquecer até a temperatura ambiente em um período de tempo entre 1 e 4 horas. A reação é usualmente realizada em um solvente orgânico inerte tal como THF e sob uma atmosfera inerte tal como nitrogênio. O produto é um álcool alílico da Fórmula estrutural I-2. A conversão do I-2 a I-3 pode ser obtida pela seleção do agente de proteção de silila desejado, tal como cloreto de terc-butil dimetila e uma base orgânica fraca, tal como imidazol e misturando na temperatura ambiente entre 4 a 16 horas. A oxidação da ligação dupla por intermédio de borbulhação do gás de ozona em um período de tempo até que uma cor azul persista e depois a redução de ozonídeo pela adição de excesso de o sulfato de metila produz o

aldeído I-4. I-4 é depois tratado com R-(+)- ou S-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida na presença de um ácido de Lewis, tal como sulfato de cobre ou tetracloreto de titânio, que também atua como um agente de secagem. A reação é usualmente realizada em um solvente orgânico inerte, tal como diclorometano, entre temperatura ambiente e 40° C, por um período de 6 a 36 horas e o produto é a sulfonamida da Fórmula estrutural I-5. Como com I-1, I-5 é tratado com vinila Grignard sob condições similares e o tempo para produzir a alil sulfonamida I-6. Para remover seletivamente a sulfonamida, I-6 é tratado com uma solução anidra de HCl 4 M em dioxano para não mais do que 15 minutos. A reação é depois diluída com tolueno e concentrada até a secura para produzir I-7. Finalmente, I-7 é convertido ao I-8 por intermédio do tratamento com cloroformiato de benzila na presença de uma base orgânica anidra, tal como trietil amina ou diisopropil etil amina, em um solvente orgânico inerte, tal como DCM, a 0° C, deixado a aquecer até a temperatura ambiente em um período de tempo entre 1 a 3 horas.

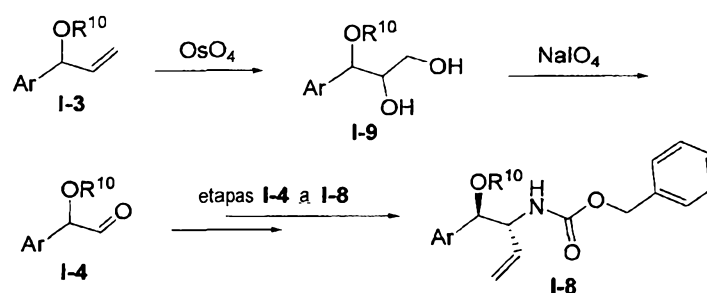
Esquema I



Alternativamente, o aldeído I-4 pode ser preparado como mostrado no Esquema II. O tratamento do I-3 com tetraóxido de ósmio na

presença de N-metil morfolina N-óxido produz o diol I-9. A reação é usualmente realizada em uma mistura de água e acetona e cuidadosamente trabalhada até remover o tetraóxido de ósmio tóxico antes da concentração de solução. O resíduo, I-9, é depois coletado em acetona/água (8:1) e tratado com periodato de sódio por um período de tempo entre 8 e 24 horas na temperatura ambiente para produzir o aldeído I-4 como no Esquema I. Este é depois levado ao intermediário I-8 desejado final usando os mesmos procedimentos descritos no Esquema I.

Esquema II



Esquema III descreve a síntese do núcleo de pirrolidina usando alil amida protegida por CBz I-8 descrita nos Esquemas I e II. O composto de vinila I-8 pode ser reagido em uma olefina através da metátese com o intermediário de vinil cetona I-10 usando catalisadores apropriados úteis na metátese de olefina conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Os catalisadores adequados incluem, mas não são limitados aos, catalisadores tanto de “Grubbs” quanto de “Zhan” e do tipo conhecido como Grubbs- II e Zhan I ou II para produzir o composto da Fórmula estrutural I-11. A hidrogenação deste intermediário I-11 pelo tratamento com catalisador de paládio a 10 % em carbono sob atmosfera de hidrogênio em um solvente tal como acetato de etila ou etanol em 2 a 16 horas obteve a hidrogenação da olefina junto com a remoção de quaisquer grupos de proteção de Cbz além de um fechamento de anel por intermédio de formulação imune intramolecular entre a amina livre e cetona e redução da imina para formar o anel de piridina

da estrutura geral I-12. Dependendo da escolha do solvente, os substituintes halogênicos no anel podem permanecer ou ser removidos neste tempo dependendo da preferência do intermediário final. A proteção de Boc seletiva da pirrolidina pode ser ligada pela adição de um equivalente de dicarbonato de terc-butila (Boc₂O) a I-12 na presença de uma base orgânica anidra, tal como trietilamina (TEA). A reação é usualmente realizada em um solvente orgânico inerte, tal como THF e sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio, produzindo o produto da Fórmula estrutural I-13. Dependendo da escolha de uma amida, sulfonamida, ou uréia, I-13 pode ser convertido a cada um usando-se o método apropriado conhecido por aqueles habilitados na técnica para formar estes compostos desejados. Para sulfonamidas, I-13 pode ser tratado com o cloreto de sulfonila desejada que contém R⁶ na presença de uma base adequada, tal como piridina.

Como aqui usado, R⁶ é selecionado de:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C₁-C₁₀ opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos independentemente selecionados de halogênio, -OR^a, -CO₂R^a e -CONR^aR^b,
- (3) fenila opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila C₁-C₅ opcionalmente substituído com 1 a 5 átomos de halogênio e -OR^a, e
- (4) um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros de 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio e em que o dito anel heterocíclico é opcionalmente fundido em orto a um anel benzeno e opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila C₁-C₅ opcionalmente substituído com 1 a 5 átomos de halogênio e -OR^a.

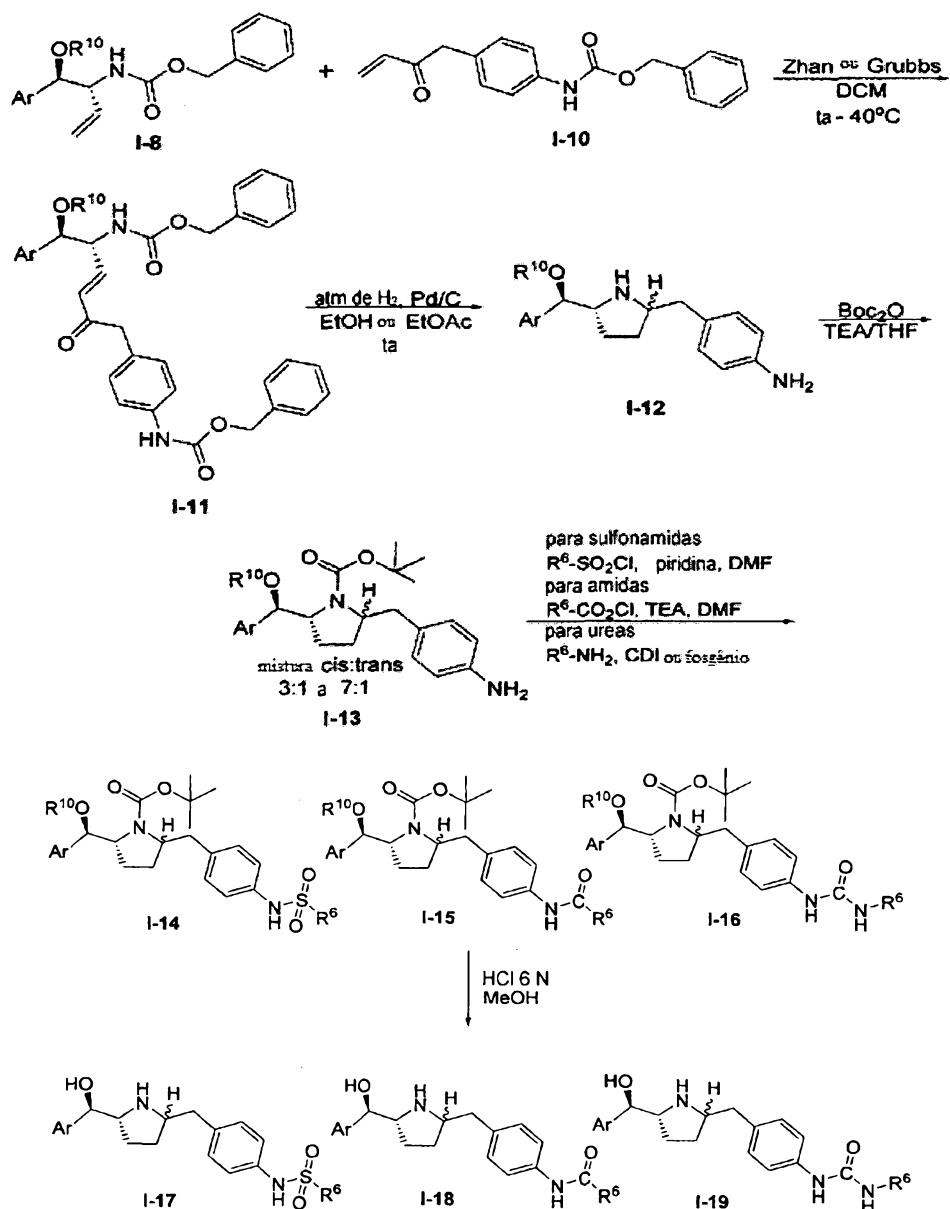
A reação é usualmente realizada em um solvente orgânico inerte tal como DMF, entre temperatura ambiente e 80° C, por um período de 12 a 24 horas e o produto é a sulfonamida da Fórmula estrutural I-14. Para

amidas, I-13 pode ser tratado com o cloreto de acetila desejado que contém R^6 na presença de uma base orgânica adequada, tal como TEA ou DIEA. A reação é usualmente realizada em um solvente orgânico inerte tal como DMF, na temperatura ambiente por um período de 12 a 24 horas e o produto é a amida da Fórmula estrutural I-15. Finalmente, a uréia pode ser formada pelo tratamento do I-13 com CDI ou fosgênio na presença de uma amina que contém R^6 em um período de tempo entre 1 e 24 horas, na temperatura ambiente para produzir a uréia da Fórmula estrutural I-16. A remoção de Boc e grupos de proteção de silila de I-14, I-15 e I-16 simultaneamente por intermédio do tratamento com HCl 6 M em metanol aquoso na temperatura ambiente por um período de 12 a 24 horas produz os produtos finais desejados de várias amidas, sulfonamidas e uréias que contêm R^6 mostrado nas fórmulas estruturais gerais de I-17, I-18 e I-19.

As etapas de desproteção adicionais podem ser incluídas se houver grupos de proteção úteis na porção R^6 conhecidos por aqueles habilitados na técnica necessários para permitir que a química prossiga em uma maneira fácil. Estes grupos de proteção podem incluir grupos trietila, grupos de carbamato de terc-butila ou outros grupos adequados para a proteção dos compostos heterocíclicos ou os grupos funcionais ligados ao grupo R^6 , tal como aminas, hidroxilas, ácidos carboxílicos, conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

Esquema III

temperatura ambiente - ou - a - mistura cis:trans - para
sulfonamidas, piridina, para amidas, para uréias, ou fosgênio



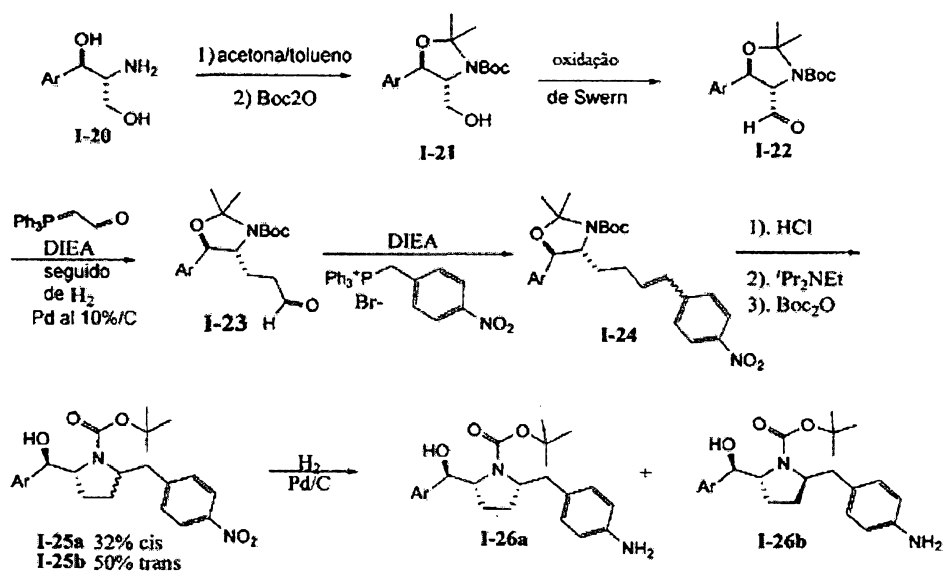
5

Uma via alternativa como mostrado no Esquema IV esboça a síntese que produz pirrolidinas tanto cis quanto trans que são separadas antes

do composto final ser preparado.

O 2-amino-1,3-propanodiol de partida (I-20) é primeiro protegido como o hemiacetal usando acetona em um solvente adequado tal como tolueno na presença de ácido tal como ácido p-tolueno sulfônico e depois a amina é protegida pelo tratamento com dicarbonato de terc-butila para dar o intermediário I-21. Usando condições oxidativas de Swern padrão, a hidroxila primária livre é convertida ao aldeído I-22. Depois uma reação de Wittig com (trifenilfosforânio) acetaldeído estendendo o aldeído por dois carbonos e a ligação dupla resultante é reduzida por intermédio de hidrogenação com paládio em carbono para produzir I-23. Este intermediário depois passa por uma segunda reação de Wittig com brometo de (4-nitrobenzil)trifenil-fosfônio para dar o intermediário I-24 que permite que o composto ciclize por intermédio de adição de Michael através da ligação dupla, depois da remoção do grupo de proteção. A proteção do grupo amino com dicarbonato de terc-butila ajuda na preparação e separação do substrato para produzir isômeros tanto cis quanto trans, I-25a e I-25b respectivamente. A hidrogenação do grupo nitro para a amina livre produz os intermediários I-26a e I-26b desejados. Os intermediários I-26a e I-26b podem ser usados para as ligações da amida padrão quando usando EDC, entretanto, o grupo hidroxila necessitaria ser seletivamente protegido antes de tratar com cloreto de acila ou sulfonila ou com fosgênio quando da conversão para uma uréia.

Esquema IV

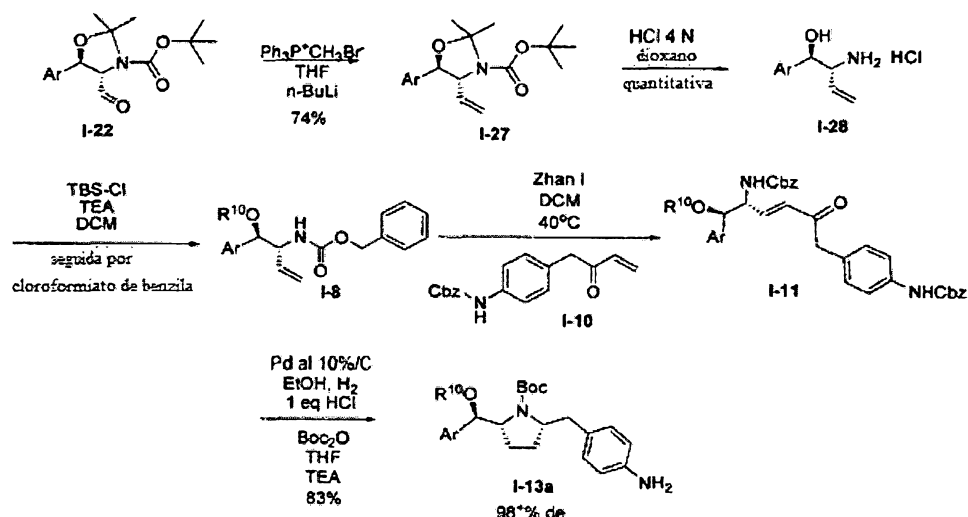


O Esquema O ESQUEMA esboça a síntese do núcleo de pirrolidina que interconecta as vias dos esquemas I, III e IV para fornecer o núcleo de pirrolidina com diastereosseletividade para o cis 2S, SR pirrolidina.

- 5 A reação de Wittig é utilizada para converter o aldeído I-22, a partir do esquema IV, ao análogo vinila I-27, por intermédio do tratamento com brometo de metil trifetil fosfônio. Depois da manipulação do grupo de proteção, como ver por intermédio de intermediário I-28, o esquema torna-se convergente ao esquema III através do intermediário I-8. Usando
- 10 procedimentos similares como descritos no Esquema III, o intermediário I-11 pode ser depois obtido. A otimização da hidrogenação pode introduzir ácido clorídrico e um fator de diluição de 0,15 a 0,30 M de concentração produziu principalmente o cis 2S, 5R o núcleo de pirrolidina I-13a.

Esquema V

dioxano quantitativa - seguida por cloroformiato de benzila



Esquema VI esboça o processo de sintetização do intermediário de acetileno por intermédio da química do aldol para ajustar a quiralidade tanto do grupo hidroxila quanto da porção à esquerda da pirrolidina. Daí, este intermediário acetileno pode ser o usado para sintetizar tanto as pirrolidinas cis quanto trans.

O I-29 comercialmente disponível é primeiro tratado com cloreto de trimetilacetila na presença de uma base orgânica fraca tal como trietilamina a -25°C por 2 horas. A adição sequencial do cloreto de lítio anidro e (S)-(-)-4-benzila ou (S)-(-)-4-fenil-2-oxazolidinona à mistura seguida por aquecimento gradual até a temperatura ambiente em um período de tempo entre 12 e 24 horas produz imida I-30. A reação é usualmente realizada em um solvente orgânico inerte, tal como THF, sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio. O álcool I-32 é preparado de acordo com os procedimentos publicados (Ver Evans *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 392-394). Por exemplo, o tratamento do I-30 com cloreto de magnésio anidro, trietilamina, do aldeído apropriado I31, tal como 3-cloro-benzaldeído ou benzaldeído e

clorotrimetilsilano na temperatura ambiente em um período de 72 horas produz o éter trimetilsilílico do produto adol I-32. A reação é usualmente realizada em um solvente orgânico tal como acetato de etila sob uma atmosfera inerte tal como nitrogênio. O tratamento do intermediário do éter

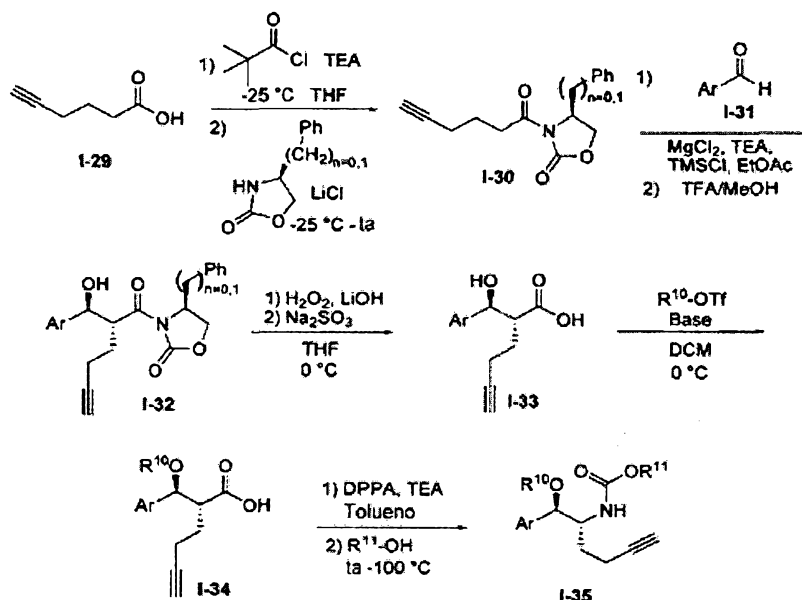
5 trimetilsilílico com uma mistura de um ácido trifluoroacético e metanol produz o álcool desejado I-32. A hidrólise da imida I-32 é obtida pelo tratamento com peróxido de lítio a 0° C por um período de 15 a 18 horas. O peróxi ácido é subsequentemente reduzido com uma solução aquosa sulfato de sódio para produzir o ácido carboxílico I-33. A reação é usualmente

10 realizada em uma mistura de um solvente orgânico inerte, tal como THF e água sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio. A conversão do I-33 a I-34 pode ser obtida pela seleção do agente de proteção de silila desejado, tal como dimetilsilil trifluorometanossulfonato de terc-butila e reagir a mesma na presença de uma base orgânica fraca, tal como DBU, a 0° C por um período

15 de entre 12 a 16 horas. O I-34 pode ser depois tratado com difenilfosforil azida na presença de uma base orgânica fraca tal como trietilamina por um período de 6 horas na temperatura ambiente. A adição do álcool apropriado, tal como álcool 4-metóxi-benzílico, com aquecimento até 100° C por um período entre 12 e 16 horas produziu o carbonato correspondente I-35. A

20 reação é usualmente realizada em um solvente orgânico inerte, como tolueno, sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio. Este material forma a base em que o núcleo de pirrolidina pode ser sintetizado.

Esquema VI



O Esquema VII esboça o uso de I-35 para a conversão do núcleo de pirrolidina. A pirrolidona é formada por um anel mais fechado por intermédio de uma aminação reductiva intramolecular para formar tanto a

5 pirrolidina cis quanto trans. A separação da pirrolidina cis e trans seguida pela redução do grupo nitro para uma amina dá a anilino pirrolidona desejada final usada para a síntese análoga. O alcino I-35 pode ser reagido em uma reação de ligação cruzada do tipo Sonagashira com haleto de arila I-36 comercialmente disponível correspondente para produzir o I-37 usando as

10 condições de reação apropriadas conhecidas por aqueles habilitados na técnica. As condições de reação podem incluir o uso de catalisadores, tais como tetracis(trifenilfosfino)-paládio (0), com ou sem iodeto de cobre (I) na presença de uma base orgânica, tal como trietilamina, ou acetato de paládio (II) com uma base orgânica, tal como acetato de tetrabutilamônio, em um

15 solvente orgânico, tal como acetonitrila ou DMF, sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio. A cetona I-38 pode ser preparada pela reação do alcino I-37 com pirrolidina em uma temperatura de 80°C em um solvente tal como

DMF por um período de entre 3 a 6 horas. O tratamento subsequente com uma solução aquosa a 10 % de ácido acético por um período de entre 15 a 60 minutos na temperatura ambiente produz cetona I-38. O grupo de proteção de carbamato do I-38 pode ser removido usando as condições de reação

5 apropriadas conhecidas por aqueles habilitados na técnica para produzir a amina correspondente, que subsequentemente passa por um fechamento de anel intramolecular com a cetona para produzir a imina I-39. As condições de reação podem incluir ácido trifluoroacético em um solvente orgânico, tal como diclorometano e ácido clorídrico em um solvente orgânico tal como

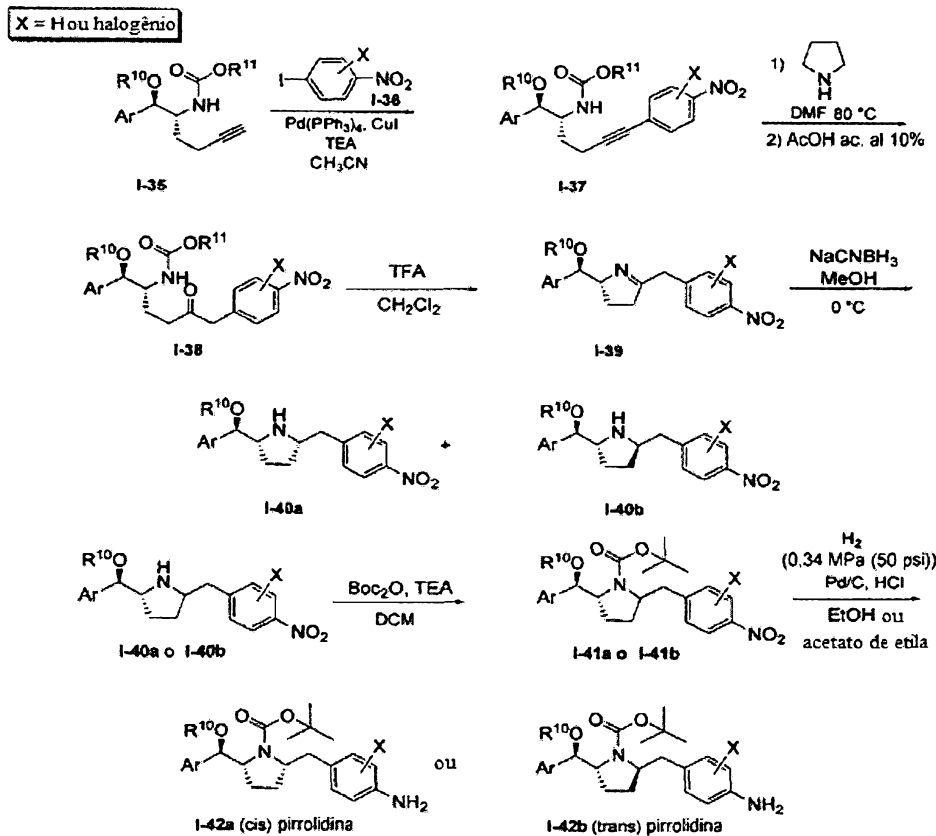
10 éter. A redução da imina I-39 pode ser obtida pelo tratamento com cianoboroidreto sólido em um solvente orgânico, tal como metanol, em uma temperatura de 0° C sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio, por um período de entre 18 a 24 horas. Isto produz os intermediários de cis-pirrolidina (I-40a) e trans-pirrolidina (I-40b) que podem ser separados pela

15 cromatografia de gel de sílica. O I-40a é o maior diastereômero produzido na reação e é o primeiro diastereômero a separar por eluição da coluna. A proteção do nitrogênio de pirrolidina de I-40a ou I-40b com um grupo Boc é obtida pelo tratamento com dicarbonato de terc-butila na presença de uma base orgânica fraca, tal como trietilamina. A reação é usualmente realizada

20 em um solvente orgânico, tal como diclorometano, sob uma atmosfera inerte, tal como nitrogênio, para produzir o produto da Fórmula estrutural I-41a ou I-41b. A hidrogenação do intermediário I-41a ou I-41b pelo tratamento com 10 % de paládio em carbono na presença do cloreto de hidrogênio sob uma atmosfera de hidrogênio entre 15 e 50 psi (103 e 345 kPa) em um solvente, tal

25 como acetato de etila ou etanol, em um período de 8 a 12 horas de tempo produz I-42a ou I-42b. Dependendo da escolha de condições, os substituintes halogênicos X podem permanecer ou ser removidos neste tempo dependendo da preferência do intermediário final.

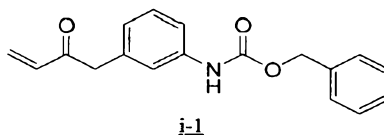
Esquema VII

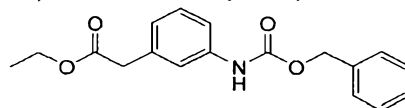


Em alguns casos a ordem de realizar a os esquemas de reação precedentes podem ser variados para facilitar a reação ou para evitar produtos de reação não desejados. Os seguintes exemplos são fornecidos de modo que a invenção possa ser mais completamente entendida. Estes exemplos são apenas ilustrativos e não devem ser interpretados como limitando a invenção de nenhum modo.

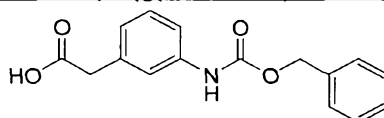
INTERMEDIÁRIO 1

[3-(2-oxobut-3-en-1-il)fenil] carbamato de benzila (i-1):



Etapa A: (3-{1(benzilóxi)carbonilamino}fenil) acetato de etila

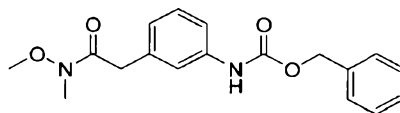
A uma solução de (3-aminofenil) acetato de metila (25 g, 140 mmol) em 250 ml de DCM anidro foi adicionada DIEA (28,5 ml, 155 mmol) e a solução resultante esfriada até 0° C e ajustada sob atmosfera de nitrogênio. A esta solução esfriada foi depois adicionado cloroformiato de benzila (21,1 ml, 148 mmol) e a mistura resultante agitada durante a noite deixado a aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi lavada com HCl 1 M, água e depois a salmoura. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob vácuo. Nenhuma outra purificação foi necessária e o material (44 g, 99 %) foi usado como tal para a reação de etapa seguinte. LC-MS: m/z (ES) 314 (MH)⁺, 336 (MNa)⁺.

Etapa B: ácido (3-{[(Benzilóxi)carbonilamino}fenil) acético

A uma solução de 44,0 g (140 mmol) de (3-{[(benzilóxi)-carbonil]amino}fenil) acetato de etila) (da etapa A) em THF, etanol e água (1:1:1, 1500 ml) foi adicionado LiOH (16,8 g, 700 mmol) e a solução resultante aquecida até 60° C por intermédio de banho de óleo por 3 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente durante a noite e depois 40 ml de HCl concentrado foram lentamente adicionados, mantendo a temperatura abaixo de 25° C, até que a solução fosse em torno do pH de 2 a 3. Extrair com acetato de etila (3 x 750 ml) e depois combinar e lavar os orgânicos com água e depois salmoura. Os orgânicos secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob vácuo. O composto do título (24,7 g, 87 %) foi usado para a reação de etapa seguinte sem outra purificação. LC-MS: m/z (ES) 286 (MH)⁺, 308 (MNa)⁺.

Etapa C: (3-{2-[metóxi(metil)amino]-2-

oxoetil}fenil)carbamato de benzila



A uma suspensão de 24,7 g (87 mmol) do ácido (3-
 5 {[(benzilóxi)carbonil]amino}fenil) acético em 200 ml de diclorometano (da
 etapa B) foi adicionada trietilamina (30,2 ml, 173 mmol) que resultou na
 mesma exoterma (+5° C) e a suspensão tornou-se uma solução. Depois de 10
 minutos de esfriamento, HOBT (13,2 g, 87 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina
 HCl (8,5 g, 87 mmol) foram adicionados à solução seguidos pela EDC (16,6
 g, 87 mmol) e a mistura resultante agitada na temperatura ambiente durante a
 10 noite sob a atmosfera de nitrogênio. A solução foi transferida a um funil de
 separação e lavada com HCl 1 M o que causou uma emulsão. O metanol foi
 adicionado para romper a emulsão e o aquoso foi separado. Os orgânicos
 foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob vácuo. A
 recristalização do resíduo de 1000 ml de hexano a 70 % em acetato de etila
 15 (aquecido ao refluxo e depois esfriado até a temperatura ambiente durante a
 noite) produziu o composto do título (21 g, 74 %) como um sólido branco.
 LC-MS: m/z (ES) 329 (MH)⁺.

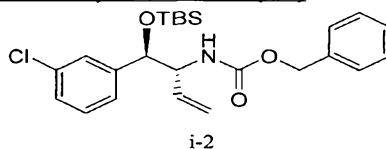
Etapa D: [3-(2-oxobut-3-en-1-il)fenil] carbamato de benzila (i-
 1)

20 A uma solução de 15 g (45,7 mmol) de (3-{2-[metóxi-
 (metil)amino]-2-oxoetil}fenil)carbamato de benzila (da etapa C) em 1000 ml
 de THF anidro sob a atmosfera de nitrogênio esfriada até 0° C por intermédio
 de banho de gelo/água foi adicionada às gotas por intermédio de cânula uma
 solução 1 M de brometo de vinil magnésio (100 ml em THF, 100 mmol) e a
 25 solução resultante agitada por 1 hora a 0° C. A reação foi extinta por uma
 adição lenta de 500 ml de HCl 1 M mantendo a temperatura abaixo de 5° C e
 agitada por 30 minutos. A mistura foi depois extraída com acetato de etila e
 os orgânicos combinados lavados com água seguidos por salmoura. Os

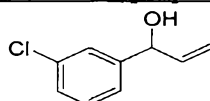
orgânicos foram depois secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado por eluição cintilante em Biotage 75 M com acetato de etila a 30 % em hexano para produzir o composto do título (11 g, 78 %) como um sólido amarelo claro. LC-MS: m/z (ES) 310 (MH)⁺, 332 (MNa)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,44 - 7,36 (m, 7H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,70 (br s, 1H), 6,44 (dd, J = 10,5, 17,6 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,1, 17,6 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 1,1, 10,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

INTERMEDIÁRIO 2

10 ((1R)-1-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il} carbamato (i-2)



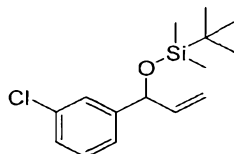
Etapa A: 1-(3-Clorofenil)prop-2-en-1-ol



A uma solução esfriada de 3-clorobenzaldeído (22,5 g, 160 mmol) em 100 ml de THF anidro sob atmosfera de nitrogênio inerte foi adicionada lentamente por intermédio de seringa uma solução 1,6 M de cloreto de vinil magnésio em THF (100 ml, 160 mmol) e a solução agitada por três horas deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi extinta com solução saturada de amônio cloreto e a camada orgânica foi separada, extraída com acetato de etila (2 x 200 ml) e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob vácuo. A purificação pela MPLC Horizon com uma coluna de gel de sílica 40 M+ usando um eluente de gradiente de 0 a 40 % de acetato de etila em hexano produziu o composto do título (22,4 g, 44 %). m/z (ES) 168, 170 (M, M + 2)⁺, 190, 192 (MNa, MNa + 2)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,38 (s, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 5,90 (ddd, J = 7,3, 10,0, 17,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J

= 17,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

Etapa B: Terc-butil {[1-(3-clorofenil)prop-2-en-1-il]-óxi} dimetil-silano

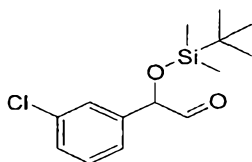


5

A uma solução de 22,4 g (133 mmol) de 1-(3-clorofenil)-prop-2-en-1-ol em 90 ml de DMF anidro (da etapa A) foi adicionado cloreto de t-butildimetilsilila (20,0 g, 133 mmol) e imidazol (18,1 g, 266 mmol) e a solução resultante foi agitada durante a noite sob nitrogênio na temperatura ambiente. Lavar com água e extrair com acetato de etila. os orgânicos separados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado pela coluna de gel de sílica cintilante eluindo com um eluente de gradiente de 0 a 15 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título (16,6 g, 46 %). m/z (ES) 282, 284 (M, M + 2)⁺; 151, 153 (M-OTBS, M-OTBS+2)⁺.

15

Etapa C: {[Terc-butila (dimetil)silil]óxi} (3-clorofenil)acetaldeído

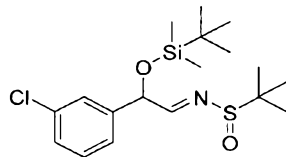


A uma solução de 4,0 g (14,2 mmol) de terc-butil {[1-(3-clorofenil)-prop-2-en-1-il]óxi}dimetilsilano em diclorometano esfriada até -78° C por intermédio de banho de gelo seco/acetona (da etapa B) borbulhado ozônio até que a solução mantenha uma leve cor azul. O gás de nitrogênio foi depois borbulhado na solução até a mesma tornou-se clara. O sulfato de metila foi adicionado à solução e a mistura resultante foi deixada agitar durante a noite na temperatura ambiente. O material foi concentrado sob

25

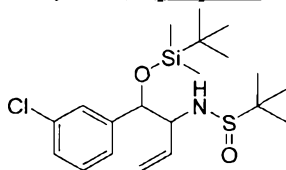
vácuo e o resíduo purificado por intermédio de MPLC Horizon com uma coluna de gel de sílica 40 M+, eluindo com um eluente de gradiente de 0 a 50 % de acetato de etila em hexano para produzir o produto (3,57 g, 89 %).

5 Etapa D: N-[(1E)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(3-clorofenil)-etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida



10 A uma solução de 3,0 g (10,6 mmol) de {[terc-butila (dimetil)silil]óxi} (3-clorofenil)acetaldéido (da etapa C) e 1,3 g (10,6 mmol) de (R ou S)-2-metil-2-propanossulfinamida em 50 ml de dicloro-metano anidro foi adicionado sulfato de cobre (II) (3,4 g, 21,2 mmol) e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente sob a atmosfera de nitrogênio por 16 horas. Lavar a reação com água e extrair com diclorometano. Os orgânicos secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado pela MPLC Horizon, com uma coluna de gel de sílica
15 40 M+, eluindo com um sistema eluente de gradiente de 0 a 25 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título (3,26 g, 80 %). m/z (ES) 387, 390 (M, M + 2)⁺.

Etapa E: N-{1-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi} (3-clorofenil)metil]-prop-2-en-1-il}2-metilpropano-2-sulfinamida



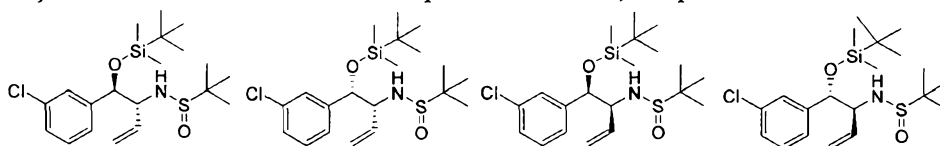
20

A uma solução de 2,4 g (6,20 mmol) de N-[(1E)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-2-(3-clorofenil)etilideno]-2-metilpropano-2-sulfinamida em 20 ml de THF anidro esfriada até 0° C sob a atmosfera de nitrogênio (da etapa D) foi adicionada uma solução 1,6 M de cloreto de vinil

magnésio em THF (3,90 ml, 6,2 mmol) por intermédio de seringa e a mistura resultante agitada por 1 hora. A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por um por mais uma hora. A reação foi extinta com a solução saturada de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila. Os

5 orgânicos combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado pela MPLC Horizon, com uma coluna de gel de sílica 40 M+, eluindo com um sistema eluente de gradiente de 0 a 35 % de acetato de etila em hexano para produzir todos os quatro diastereômeros como isômeros únicos.

10 Pela RMN os quatro produtos obtidos foram diastereômeros um do outro. Os isômeros foram rotulados conforme eles foram separados por eluição da coluna de gel de sílica. O primeiro isômero que foi separado por eluição foi nomeado isômero 1 e depois isômeros 2, 3 e por último isômero 4.



15 Isômero 1: m/z (ES) 416, 418 (M , $M + 2$)⁺, 438, 440 (MNa , $MNa + 2$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,32 (s, 1H), 7,30 (br d, $J = 7,5$, 1H), 7,26 (br d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 5,60 (ddd, $J = 7,3$, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,15 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (s, 9H),

20 0,08 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

Isômero 2: m/z (ES) 416, 418 (M , $M + 2$)⁺, 438, 440 (MNa , $MNa + 2$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,33 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (br d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,44 (ddd, $J = 7,2$, 10,0, 17,4 Hz, 1H), 5,26 (sobreposição d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,25 (sobreposição d, $J = 17,3$ Hz, 1H), 4,84

25 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,02 (dt, $J = 4,4$, 7,8 Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,20 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

Isômero 3: m/z (ES) 416, 418 (M , $M + 2$)⁺, 438, 440 (MNa ,

MNa + 2)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 6,04 (ddd, J = 7,1, 10,4, 17,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,95 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), - 0,10 (s, 3H).

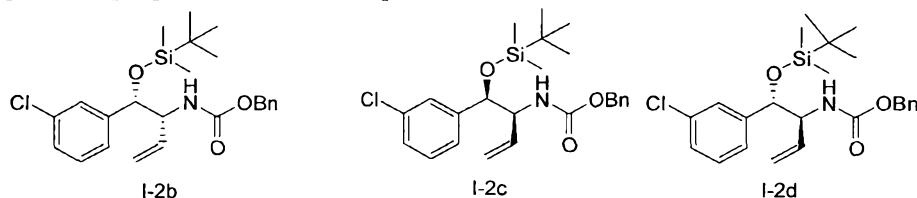
Isômero 4: m/z (ES) 416, 418 (M, M + 2)⁺, 438, 440 (MNa, MNa + 2)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (br d, J = 7,5, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Etapa F: ((1R)-1-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)-metil]prop-2-en-1-il]carbamato (i-2)

Ao isômero 1 (510 mg, 2,22 mmol) de N-{1-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi}3-clorofenil]metil]-prop-2-en-1-il}2-metilpropano-2-sulfonamida (da etapa E) foram adicionados 5 ml de HCl 4 M anidro em dioxano e a solução agitada por 15 minutos na temperatura ambiente. A reação foi concentrada até a secura e foi submetida a azeotropia com tolueno (2 x 5 ml) para remover o excesso de HCl. O resíduo foi depois coletado em diclorometano anidro, ajustado sob atmosfera de nitrogênio, esfriado até 0° C com banho de gelo/água e depois cloroformiato de benzila (0,32 ml, 2,22 mmol) foi lentamente adicionado por intermédio de seringa seguido por diisopropiletil amina (1,19 ml, 6,66 mmol) e a solução resultante agitada por 2 horas a 0° C. A solução foi concentrada até a secura sob vácuo e o resíduo foi purificado por intermédio de placas preparativas (4 x 1000 μM) eluindo com 20 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título (703 mg, 71 %). m/z (ES) 446, 448 (M, M + 2)⁺, 468, 470 (MNa, MNa + 2)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (s, 1H), 7,30 (br d, J = 7,5, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 5,92 (ddd, J = 7,1, 10,3, 17,4 Hz, 1H), 5,23

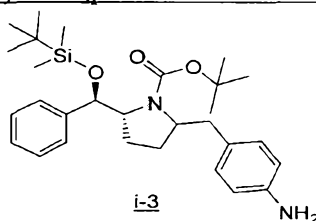
(d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,33 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

Os intermediários relacionados a aqueles descritos acima da estereoquímica variável podem ser preparados a partir dos materiais de partida apropriados usando do procedimento descrito acima.

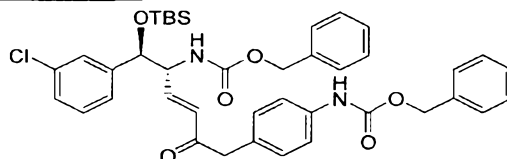


INTERMEDIÁRIO 3

(5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)-metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-3)



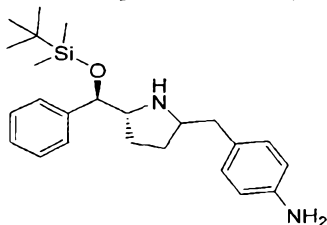
Etapa A: {4-[(3E, SR, 6R)-5-{[(benzilóxi)carbonil]amino-6-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-6-(3-clorofenil)-2-oxoex-3-en-1-il}fenil}carbamato de benzila



A uma solução de [3-(2-oxobut-3-en-1-il)fenil] carbamato de benzila (i-1) (820 mg, 2,80 mmol) e ((1R)-1-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]prop-2-en-1-il}carbamato de (i-2) (500 mg, 1,12 mmol) em 7 ml de diclorometano anidro foram adicionados o catalisador Zhan I (740 mg, 1,12 mmol) e a solução verde resultante foi aquecida até 40° C durante a noite sob a atmosfera de nitrogênio. A reação foi

concentrada até a secura e o resíduo purificado por intermédio de placas preparativas (4 x 1000 μ M) eluindo com 40 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título (348 mg, 50 %). m/z (ES) 713, 715 (M, M + 2)⁺, 735, 737 (MNa, MNa + 2)⁺.

5 Etapa B: 4-((5R)-5-[(R)-[terc-
butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-pirrolidin-2-il}metil)anilina



A uma solução de 328 mg (0,46 mmol) de {4-[(3E, 5R, 6R)-5-[[[(benzilóxi)carbonil]amino-6-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-6-(3-clorofenil)-2-oxoex-3-en-1-il]fenil} carbamato de benzila (da etapa A) em 25 ml de etanol foi adicionado paládio a 10 % em carbono e a suspensão foi ajustada sob atmosfera de hidrogênio por intermédio de um balão de gás de hidrogênio. A reação foi agitada sob hidrogênio por 1 hora na temperatura ambiente. A TLC mostrou que a reação foi completa. O catalisador foi separado por filtração usando um filtro de seringa de PTFE 0,45 µm de Gilmen e lavado com etanol (4 x 5 ml). O filtrado foi concentrado até a secura sob vácuo e o resíduo purificado pela placa preparativa (3 x 1000 µM) eluindo com 5 % de metanol em diclorometano para produzir o composto do título (121 mg, 66 %). m/z (ES) 397 (MH)⁺.

20 Etapa C: (5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-
butil(dimetil)sililóxi}-(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-3)

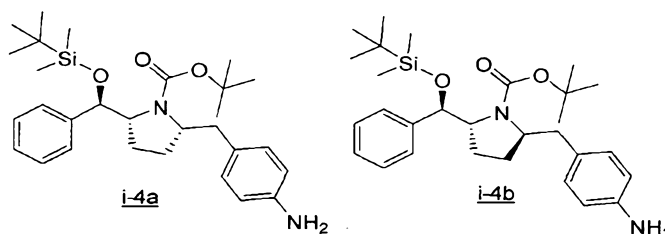
A uma solução de 121 mg (0,315 mmol) de 4-((5R)-5-[(R)-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)anilina em 5 ml de THF anidro (da etapa B) foi adicionado carbonato de terc-butila (69 mg, 0,315 mmol), seguido pelo TEA (44 µl, 0,315 mmol) e a solução resultante agitada na temperatura ambiente sob a atmosfera de nitrogênio durante a

noite. A mistura de reação foi colocada diretamente em uma placa preparativa (1500 μ M) e eluída com acetato de etila a 30 % em hexano para produzir o composto do título (100 mg, 64 %). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M - Boc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,75 - 6,68 (m, 2H), 6,56 - 6,51 (m, 2H), 5,52 - 5,48 (m, 1H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 2,74 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,44 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

10 SEPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 4a E
INTERMEDIÁRIO 4b

(2S, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)- metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4a);

(2R, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)- metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4b)



Etapa A: (2S, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)-silil]- óxi}(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4a) e (2R, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4b)

O intermediário i-3 (terc-butil(5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R) - { [terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de (mistura 4:1 de cis e trans) foi coletado em metanol e purificado por intermédio de Berger MultiGram SFC (supercrítico) usando um eluente de 30 % metanol:60 % de dióxido de carbono para separar os dois diastereômeros. O

primeiro isômero da coluna foi isômero menor 1 e o segundo isômero foi rotulado isômero maior 2.

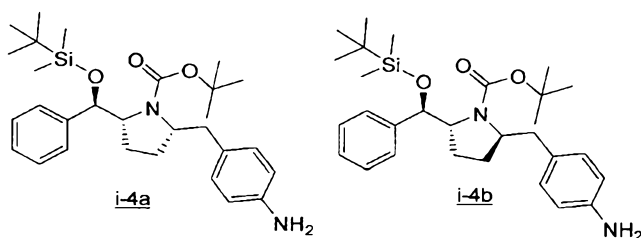
i-4a: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M - Boc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,75 - 6,68 (m, 2H), 6,56 - 6,51 (m, 2H),
 5,52 - 5,48 (m, 1H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m,
 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 2H), 2,74 (br d, J = 11,8 Hz, 1H),
 2,44 (br d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,60 (s,
 9H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,95 (s,
 9H), 0,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,12 (br d, J = 14,0 Hz, 3H), -0,04 (s, 3H).
 Eluído 8,70 minutos no SFC, isômero 2

i-4b: m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M - Boc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 - 7,30 (m, 5H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,56 - 6,51 (m, 2H),
 5,52 - 5,48 (m, 1H), 5,32 - 5,28 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 3,88 - 3,82 (m,
 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 2H), 2,72 (br d, J = 12,0 Hz, 1H),
 2,44 (br d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,64 (s,
 9H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,95 (s,
 9H), 0,14 (br d, J = 13,8 Hz, 3H), 0,09 (s, 3H). Eluído 7,78 minutos no SFC,
 isômero 1.

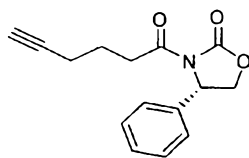
SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 4a E INTERMEDIÁRIO 4b

(2S, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi} (fenil)-metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4a);

(2R, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi} (fenil)-metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4b)

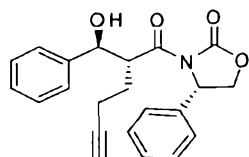


Etapa A: (4S)-3-Hex-5-inoil-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona



A uma solução de 69,0 g (615 mmol) do ácido 5-hexinóico e 214 ml (1540 mmol) de trietilamina em 1,0 litro de tetraidrofurano anidro a - 25° C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 83,0 ml (677 mmol) de cloreto de trimetilacetila em 20 minutos. Na adição um precipitado branco formou-se e a suspensão resultante foi agitada por 2 horas. Em seguida, 28,7 g (677 mmol) de cloreto de lítio anidro e 100,0 g (615,0 mmol) de (4S)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona foram adicionados sequencialmente e a mistura foi deixada aquecer gradualmente até a temperatura ambiente em 12 horas. Todos os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi diluído com água (1 litro) e extraído com acetato de etila (3 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (250 ml), secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 5 a 55 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título como um sólido incolor (135 g, 85,4 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,40 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 2H), 5,42 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,24 - 2,21 (m, 2H), 1,94 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 1,84 (quinteto, J = 7,1 Hz, 2H). LC-MS: m/z (ES) 258,2 (MH)⁺.

Etapa B: (4S)-3-{(2R)-2-[(S)-Hidróxi(fenil)metil]ex-5-inoil}-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona



A uma solução agitada de 56,8 g (221 mmol) de (4S)-3-hex-5-inoil-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona da etapa A acima em 265 ml de acetato de

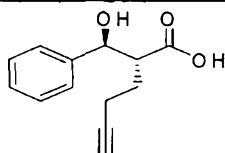
etila anidro na temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 6,31 g (66,2 mmol) de cloreto de magnésio anidro, 61,5 ml (442 mmol) de trietilamina, 26,9 ml (265 mmol) de benzaldeído e 42,3 ml (331 mmol) de clorotrimetilsilana e a mistura resultante foi agitada por 72 horas. A

5 mistura da reação heterogênea foi filtrada através um tampão de 300 ml de gel de sílica eluindo com um 1 litro adicional de acetato de etila. O filtrado foi evaporado até a secura a vácuo e o resíduo colocado em suspensão em 265 ml de metanol e 10 ml de ácido trifluoroacético. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio por 5 horas durante o tempo no qual a

10 tornou-se homogênea. Todos os voláteis foram depois removidos a vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 5 a 15 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como um sólido branco (65,0 g, 81,2%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 6 7,30 - 7,28 (m, 8H), 7,09 - 7,07 (m, 2H), 5,42 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 4,76 - 4,72 (m, 1H), 4,724,67 (m, 1H), 4,65 (t, J = 8,7 Hz, 1H),

15 4,18 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,24 (td, J = 7,1, 2,5 Hz, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 346,1 (MH - H₂O)⁺, 386,0 (MNa)⁺.

Etapa C: ácido (2R)-2-[(S)-hidróxi(fenil)metil]hex-5-iônico



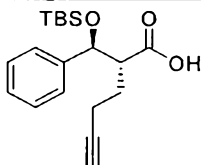
20

A uma solução agitada de 65,0 g (179 mmol) de (4S)-3-{(2R)-2-[(S)-hidróxi(fenil)metil]hex-5-inoil}-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona da etapa B acima em 1050 ml de uma mistura de 20 para 1 de tetraidrofurano anidro para água a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 77,0 ml

25 (894 mmol) de uma solução a 35 % aquosa de peróxido de hidrogênio em uma razão lenta o bastante para manter a temperatura interna abaixo de 3° C. Em seguida, 395 ml (395 mmol) de uma solução 1,0 M aquosa de hidróxido

de lítio foi adicionada em uma razão lenta o bastante para manter a temperatura interna da reação abaixo de 5° C e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a 0° C. A reação foi extinta com 755 ml (984 mmol) de uma solução 1,3 M aquosa de sulfato de sódio em uma razão lenta o bastante para
 5 manter a temperatura interna da mistura abaixo de 5° C. Todos os voláteis foram removidos a vácuo e a fase aquosa remanescente foi extraída com acetato de etila (3 x 200 ml). A fase aquosa foi depois esfriada até a 0° C e acidificada com uma solução 6 M aquosa de cloreto de hidrogênio até que um pH de 3 fosse obtido. A fase aquosa foi depois extraída com acetato de etila (3
 10 x 300 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (100 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 5 a 10 % de acetato de etila e 3 % de ácido acético em hexanos para produzir o composto do título como uma goma incolor (32,0 g, 82,0 %). ¹H RMN (500
 15 MHz, CDCl₃): 6 7,39 - 7,28 (m, 5H), 4,85 (d, J = 8,2, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 2H), 1,97 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,62 - 1,55 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 201,0 (MH - H₂O)⁺.

Etapa D: ácido (2R)-2-[(S)-{[Terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)-metil]hex-5-iônico

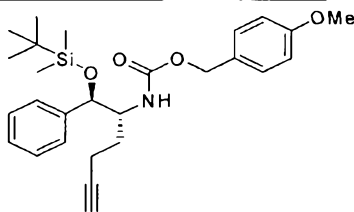


20

A uma solução agitada de 32,0 g (147 mmol) de ácido (2R)-2-[(S)-hidróxi(fenil)metil]hex-5-iônico da etapa C acima em 500 ml de acetonitrila anidra na temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 77,0 ml (513 mmol) de 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undec-7-
 25 eno 22 ml seguidos por 66,3 g (440 mmol) de cloreto de terc-butildimetilsilila em três porções em 10 minutos. A mistura de reação foi agitada por 4 horas depois evaporada a vácuo para remover todos os voláteis. O resíduo foi

diluído com 300 ml de diclorometano e 100 ml de água. Uma solução 1,0 M aquosa de cloreto de hidrogênio foi adicionada à mistura até que um pH de 3 fosse obtida na camada aquosa. As fases aquosas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com água (50 ml), salmoura (50 ml) depois secados em sulfato de magnésio. Depois da filtração e evaporação a vácuo o resíduo foi dissolvido em 350 ml de metanol e 350 ml (280 mmol) de uma solução 0,8 M aquosa de carbonato de potássio foi adicionada. A mistura resultante foi agitada por 1,5 hora depois evaporada a vácuo para remover todos os voláteis. O resíduo foi diluído com 300 ml de diclorometano e a fase aquosa foi acidificada com uma solução 5,0 M aquosa de cloreto de hidrogênio até que um pH de 3 fosse obtido. As fases aquosas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 100 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com água (50 ml), salmoura (50 ml) depois secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente a 315 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como um sólido incolor (42,3 g, 86,6 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,36 - 7,27 (m, 5H), 4,78 (d, $J = 8,7$, 1H), 2,90 - 2,86 (m, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,90 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,27 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 333,2 (MH) $^+$.

Etapa E: {(1R)-1-[(R)-{[terc-butildimetil]silil}óxi}(fenil)-metil]pent-4-in-1-il} carbamato de 4-metoxibenzila

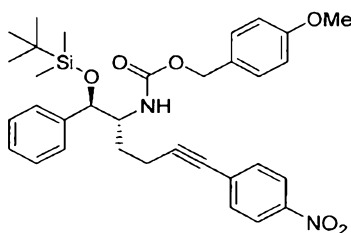


25

A uma solução de 40,0 g (120 mmol) de ácido (2R)-2-[(S)-

{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]hex-5-iônico da etapa D acima e 33,5 ml (241 mmol) de trietilamina em 400 ml de tolueno anidro na temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 37,5 ml (132 mmol) de difenilfosforil azida. A mistura foi agitada por 5 horas e depois 37,5 ml (301 mmol) de álcool de 4-metoxibenzílico foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida até 105° C por 16 horas, esfriada até a temperatura ambiente e depois diluída com 250 ml de uma solução aquosa saturada de bicarbonato. As fases aquosas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 150 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com água (100 ml), salmoura (100 ml) depois secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com 3 a 10 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como um óleo incolor (50,9 g, 90,5 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,28 - 7,21 (m, 7H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,77 - 4,59 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,15 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 468,1 (MH)⁺, 490,0 (MNa)⁺.

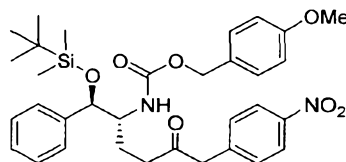
Etapa F: [(1R)-1-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrofenil)pent-4-in-1-il]carbamato de 4-metoxibenzila



A uma solução de acetileno (da etapa E, 40 g, 80 mmol) e 4-iodonitrobenzeno (21,8 g, 88 mmol) em DMF anidro (500 ml) foi adicionada trietilamina (111 ml, 797 mmol). Pd(dppf)Cl₂ (1,95 g, 2,39 mmol) e iodeto de cobre (I) (910 mg, 4,78 mmol) foram adicionados e a mistura desgaseificada

com nitrogênio (borbulhação de 15 minutos) e a solução resultante agitada na temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi vertida em água (1200 ml) e extraída com EtOAc (3 x 300 ml). Os orgânicos combinados foram depois lavados com água (2 x 500 ml), NaCl sat. (200 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob vácuo. o resíduo foi purificado por MPLC (Horizon Biotage 2 x Flash 65i) eluindo com um gradiente de 0 a 30 % de acetato de etila em hexano para dar 41 g (84 %) como um óleo vermelho escuro. %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,11 - 8,04 (m, 2H), 7,94 - 8,01 (m, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 8H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,77 - 4,59 (m, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,56 (t, $J = 7,1$ Hz, $H = 2\text{H}$), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,10 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 589,3 (MH^+), 611,2 (MNa^+).

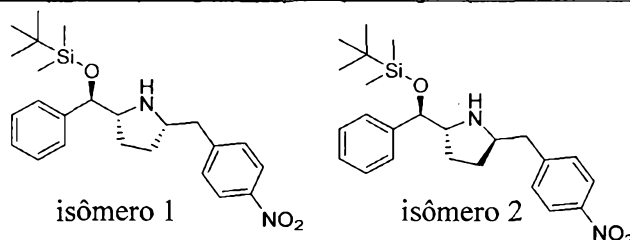
Etapa G: [(1R)-1-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrofenil)-4-oxopentil]carbamato de 4-metoxibenzila



A uma solução de nitrofenil acetileno (da etapa F, 41 g, 65,5 mmol) em DMF (40 ml) foi adicionada pirrolidina (14 ml, 196,5 mmol) e a mistura resultante aquecida a 80°C por 3 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e uma solução a 10 % de ácido acético em água (110 ml) foi adicionada e a solução resultante agitada na temperatura ambiente por mais 3 horas. A mistura foi vertida em água (300 ml) e extraída com EtOAc (3 x 250 ml); as camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com água (2 x 250 ml), NaCl sat. (100 ml), secadas em MgSO_4 , filtradas e evaporadas. O resíduo foi purificado por Horizon Flash 75 eluindo com um gradiente que aumenta de 100 % de Hexanos a 50 % de EtOAc em hexanos para dar 34 g (81 %) como um óleo laranja escuro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 8,17 - 8,14

(m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 9H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 3Hz, 1H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 - 3,77 (m, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

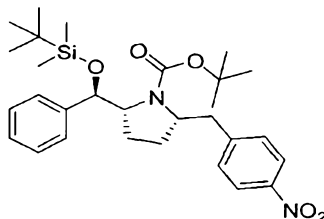
5 Etapa H: (2R, 5S)-2-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino(2R, 5R)-2-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]-óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidina



A uma solução de cetona amina protegida por MOZ (da etapa
 10 G, 34 g, 56 mmol) em DCM (350 ml) foi adicionado TFA (256 ml) e a
 mistura resultante agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. A solução
 foi evaporada sob vácuo e o resíduo particionado entre DCM e NaHCO₃ sat.
 A camada orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi
 dissolvido em MeOH (750 ml) e esfriado até 0° C por intermédio de banho de
 15 gelo/água. Cianoboroidreto de sólido (21,2 g, 337 mmol) foi depois
 adicionado e a mistura resultante foi agitada durante a noite deixada aquecer
 até a temperatura ambiente. A mistura foi extinta pela adição de água e os
 orgânicos removidos sob vácuo. A camada aquosa foi depois extraída com
 EtOAc (x 2) e as camadas de EtOAc combinadas lavadas com NaCl sat.,
 20 secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi
 purificado pela cromatografia de coluna em sílica (eluente: gradiente que
 aumenta de 100 % de hexanos para 35 % de EtOAc em hexanos) para dar
 16,4 g (63,4 %) do primeiro isômero, (2R, 5S)-2-[(R)-{[terc-
 butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidina, e 3,1 g (12
 25 %) do segundo isômero (2R, 5R)-2-[(R)-terc-butil(dimetil)silil]óxi}
 (fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidina.

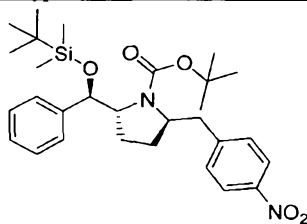
Isômero 1: LC-MS: m/z (ES) 427,3 (MH)⁺ Isômero 2: LC-MS: m/z (ES) 427,3 (MH)⁺

Etapa I: (2R, 5S)-2-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução de (2R, 5S)-2-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (12 g, 42,5 mmol) em THF anidro foi adicionado anidrido de Boc (9,3 g, 42,5 mmol) seguido pela TEA (17,76 ml, 127,4 mmol) e a solução resultante agitada na temperatura ambiente sob a atmosfera de nitrogênio por 2 horas. A mistura foi lavada com água (100 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 200 ml). Os orgânicos foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi purificado por intermédio de Horizon Biotage MPLC (coluna de gel de sílica 65i) eluindo com um gradiente de 20 a 75 % acetato de etila em hexano para produzir o produto desejado. LC-MS: m/z (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

Etapa J: (2R, 5R)-2-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila

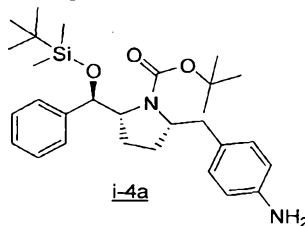


20

Preparado da mesma maneira como na Etapa I mas substituindo o isômero cis da pirrolidina com o isômero trans, (2R, 5R)-2-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(nitrobenzil)-pirrolidina. LC-

MS: m/z (ES) 527,3 (MH)⁺, 549,2 (MNa)⁺.

Etapa K: (2S, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil] óxi(fenil)metil}]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4a);



5 Um frasco agitador de parr de 500 ml foi carregado com 10 % de Pd/c (4,75 g) e a este foram adicionados 100 ml de metanol para cobrir o catalisador. Uma solução de intermediário nitro da etapa I (8,5 g, 18,5 mmol) em metanol (80 ml) foi depois adicionada à suspensão, seguida por 15,4 ml de solução 1,0 M de cloreto de hidrogênio em metanol. O vaso de reação foi

10 ajustada sob 50 PSI (345 kPa) de gás de hidrogênio e a mistura agitada durante a noite. Uma alíquota foi coletada e analisada através dd LC-MS que mostrou a reação completa.

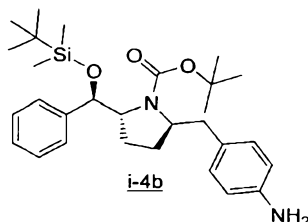
O catalisador foi separado por filtração usando celite e lavado com metanol (2 x 100 ml). O filtrado foi concentrado até a secura e o produto

15 foi purificado por intermédio de MPLC Horizon (coluna de sílica 65i) eluindo com um gradiente que aumenta de 0 % para acetato de etila a 30 % em hexano para produzir o composto do título (6,2 g, 72 %). m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M - Boc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,38 - 7,29 (m, 5H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,55 - 6,50 (m, 2H), 5,52 - 5,49 (m, 1H), 5,30- 5,27 (m,

20 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,86 - 3,81 (m, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 2,74 (br d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,44 (br d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,50 - 1,42 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 0,13 (br d, J = 14,0 Hz, 3H), -0,05 (s, 3H)

25 Etapa L: (2R, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)-silil]- óxi}(fenil)metil}]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila

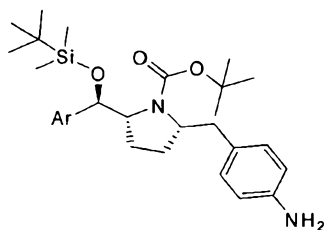
(i-4b)



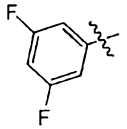
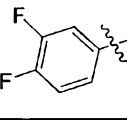
Preparado da mesma maneira como na Etapa K mas substituindo o isômero cis da pirrolidina com o isômero trans, (2R, 5R)-2-
 5 [(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)- pirrolidino-
 1-carboxilato de terc-butila. m/z (ES) 497 (MH)⁺, 397 (M - Boc)⁺. ¹H RMN
 (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,41 - 7,30 (m, 5H), 6,73 - 6,67 (m, 2H), 6,56 - 6,50 (m,
 2H), 5,52 - 5,48 (m, 1H), 5,33 - 5,28 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 2H), 3,86 - 3,81
 10 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 2,72 (br d, J = 12,0 Hz,
 1H), 2,44 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H),
 1,64 (s, 9H), 1,49 - 1,42 (m, 1H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 1H),
 0,95 (s, 9H), 0,14 (br d, J = 13,7 Hz, 3H), 0,10 (s, 3H).

Os seguintes intermediários foram preparados a seguir a partir
 de materiais de partida apropriados usando os procedimentos descritos acima
 15 para o intermediário i-4a.

TABELA 1

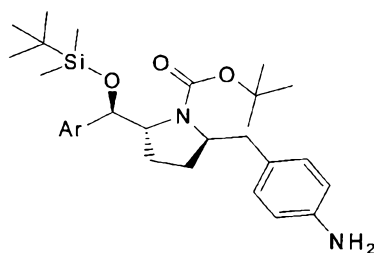


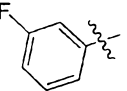
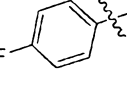
Intermediário	Ar	MASSA CALCULADA	MS (E/Z) (MH) ⁺
I-4C		514,30	515,30
I-4D		514,30	515,30

I-4E		532,30	533,30
I-4F		532,30	533,30

Os seguintes intermediários foram preparados a seguir a partir de materiais de partida apropriados usando os procedimentos descritos acima para o intermediário i-4b.

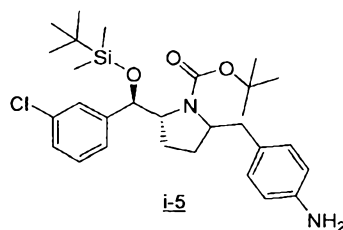
TABELA 2



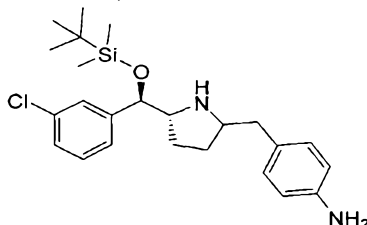
<u>Intermediário</u>	<u>AR</u>	MASSA CALCULADA	MS (E/Z) (MH) ⁺
I-4G		514,30	515,30
I-4H		514,30	515,30

5 INTERMEDIÁRIO 5

(5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(3-cloro-fenil)-metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-5)



Etapa A: 4-((5R)-5-[(R)-([tert-butil(dimetil)silil]óxi} (3-clorofenil)-metil]pirrolidin-2-il}metil)anilina



A uma solução de 100 mg (0,15 mmol) de 4-[(3E, 5R, 6R)-5-{{[(benzilóxi)carbonil]amino-6-{{[terc-butila(dimetil)silil]óxi}-6-(3-clorofenil)-2-oxoex-3-en-1-il]fenil}carbamato de benzila (da etapa A, i-3) em 8 ml de acetato de etila foram adicionados a paládio a 10 % em carbono e a suspensão foi ajustada sob atmosfera de hidrogênio por intermédio de um balão de gás de hidrogênio. A reação foi agitada sob hidrogênio por 8 horas na temperatura ambiente. O catalisador foi separado por filtração usando um filtro de seringa de PTFE de 0,45 μ M Gilmen 0,45 μ M e lavado com acetato de etila (4 x 2 ml). O filtrado foi concentrado até a secura sob vácuo e o resíduo purificado pela placa preparativa (1000 μ EM) eluindo com 5 % de metanol em diclorometano para produzir o composto do título (33 mg, 51 %).

m/z (ES) 430, 432 (M, M + 2)⁺.

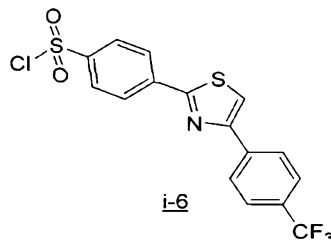
Etapa B: (5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]-óxi} (3-clorofenil)metil]pirrolidino-carboxilato de terc-butil (i-5)

A uma solução de 33 mg (0,07 mmol) de 4-((5R)-5-[(R)-([tert-butil(dimetil)silil]óxi}(3-clorofenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)- anilina em 1 ml de THF anidro (da etapa A) foi adicionado carbonato de terc-butila (15,3 mg, 0,07 mmol), seguido por TEA (13 μ l, 0,07 mmol) e a solução

resultante agitada na temperatura ambiente sob a atmosfera de nitrogênio durante a noite. A mistura de reação foi colocada diretamente em uma placa preparativa (500 μ M) e eluída com acetato de etila a 30 % em hexano para produzir o composto do título (25 mg, 78 %). m/z (ES) 530, 532 (M, M + 2)⁺, 430, 432 (M - Boc, M - Boc+2)⁺.

INTERMEDIÁRIO 6

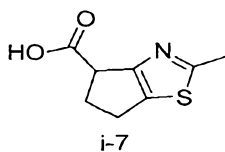
Cloreto de 4-{4-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-2-il}benzeno-sulfonila (i-6)



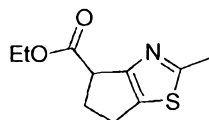
O Intermediário 6 pode ser preparado de acordo com os procedimentos publicados, por exemplo, Ikemoto *et al.*, Tetrahedron 2003, 59, 1317 - 1325.

INTERMEDIÁRIO 7

Ácido 2-metil-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-7)



Etapa A: 2-metil-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etila



A uma solução de 2-oxociclopentano-2-carboxilato de etila (56

g, 359 mmol) em clorofórmio (500 ml) esfriada a 0° C foi adicionada bromo (18,5 ml, 359 mmol) em ~ 20 minutos. Depois a mistura de adição completa foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. O gás nitrogênio borbulhado através da mistura por 90 minutos para remover a maior parte do HBr. Lavado com água (500 ml), NaHCO₃ sat. (250 ml), NaCl sat. (200 ml), secado em MgSO₄, filtrado e evaporado. O resíduo dissolvido em EtOH (500 ml) e tioacetamida (26,9 g, 359 mmol) adicionada, mistura agitada na temperatura ambiente por 1 hora depois em refluxo durante a noite. A mistura foi esfriada e evaporada e o resíduo particionado entre DCM e NaHCO₃ sat., a camada orgânica lavada com NaCl sat., secada em MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo purificado pela MPLC (Biotage Horizon: 2 x FLASH 65i) eluente: 100 % de hexanos (450 ml), gradiente que aumenta de 100 % de

hexanos para 25 % de EtOAc em hexanos (1400 ml), depois 25 % de EtOAc em hexanos para dar o composto do título (32 g, 42 %) como um óleo escuro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

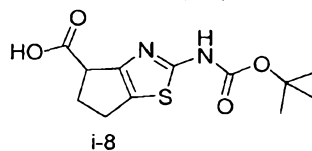
Etapa B: ácido 2-metil-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-7)

A uma solução de 31,5 g (149 mmol) de 2-metil-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etila em THF (450 ml) e metanol (100 ml) (da etapa A foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (149 ml de uma solução 1 M, 149 mmol) e a mistura resultante agitada na temperatura ambiente por 3 horas. Os orgânicos removidos pela evaporação e resíduo aquoso extraído com Et₂O (2 x 250 ml) e acidificado até o pH 3 pela adição de HCl 1 M (~ 170 ml) e saturado com NaCl sólido. O extraído com DCM (3 x 250 ml), as camadas de DCM combinadas secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas. O extraído com DCM (3 x 250 ml), as camadas de

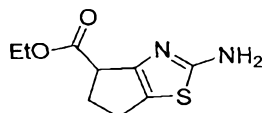
DCM combinadas secadas em MgSO_4 , filtradas e evaporadas. O resíduo triturado com acetonitrila, filtrado e secado para dar o composto do título (7,1 g, 26 %) como um sólido branco amarelo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 11,75 (br s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,90 - 2,66 (m, 6H).

5 INTERMEDIÁRIO 8

Ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-8)

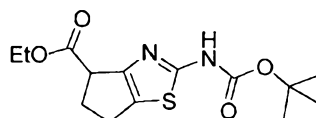


10 Etapa A: 2-amino-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etila



Preparado da mesma maneira como o intermediário (i-7) substituindo a tioacetamida em Etapa A com tiouréia. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5,30 (br s, 2H), 4,21 (q, J = 7,0, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,0, 3H).

Etapa B: 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etila



A uma solução de 230 mg (1,08 mmol) de 2-amino-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etila em dicloro-metano (5 ml) (da etapa A) foi adicionado carbonato de di-terc-butila (236 mg, 1,08 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) e DMAP (13 mg, 0,11 mmol) e a mistura resultante agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura lavada com HCl 1 N (10 ml), NaCl sat. (5 ml), secada em MgSO_4 , filtrada e evaporada.

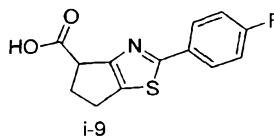
O resíduo purificado pela MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+S) eluente: 100 % de hexanos (100 ml), gradiente 0 a 15 % de EtOAc em hexanos (900 ml) depois 15 % de EtOAc em hexanos (500 ml) para dar o composto do título (160 mg, 47 %) como uma espuma branca. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,23 (br s, 1H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-8)

Preparado a partir de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etila (da etapa B) usando um procedimento análogo a aquele encontrado no intermediário (i-7) etapa B. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

INTERMEDIÁRIO 9

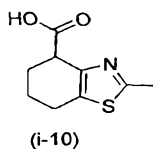
Ácido 2-(4-fluorofenil)-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxílico (i-9)



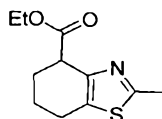
Preparado usando os procedimentos análogos a aqueles encontrados no intermediário 7 (i-7) substituição de tioacetamida com 4-fluorotiobenzamida em Etapa A. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,90 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8,7, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 2H).

INTERMEDIÁRIO 10

Ácido 2-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-10)



Etapa A: 2-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etila



5 A uma solução de 2-oxocicloexanocarboxilato de etila (15 g, 88 mmol) em éter dietílico anidro (40 ml) esfriado a 0° C foi adicionada bromo (4,5 ml, 88 mmol) às gotas em 15 minutos. Depois a mistura de adição completa foi deixada aquecer até a temperatura ambiente em 90 minutos.

A mistura diluída com EtOAc (100 ml) e lavada com NaHCO₃ sat., NaCl sat., secada em MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo coletado em etanol (100 ml) e tioacetamida (6,6 g, 88 mmol) adicionado. A mistura agitada na temperatura ambiente por 1 hora depois em refluxo durante a noite. A mistura evaporada e o resíduo particionado entre NaHCO₃ sat. e DCM. A camada orgânica secado em MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo purificado pela MPLC (Biotage Horizon: FLASH 65i) eluente: 100 % de hexanos (500 ml), gradiente de 0 a 25 % de EtOAc em hexanos (1200 ml) depois 25 % de EtOAc em hexanos (1200 ml) para dar o composto do título (6,14 g, 31 %) como um óleo laranja claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,1, 2H), 3,84 (t, J = 5,5, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,1, 3H).

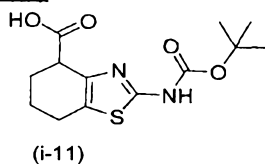
Etapa B: ácido 2-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-10)

Preparado a partir de 2-metil-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etila (da etapa A) de acordo com a procedimento esboçado no intermediário (i-7) etapa B. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,26 (br s, 1H), 3,81 (q, J = 7,3 e 5,9, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (m,

1H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

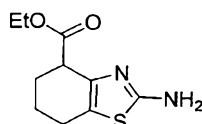
INTERMEDIÁRIO 11

Ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-11)



5

Etapa A: 2-amino-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etila



Preparado de acordo com os procedimentos esboçados no intermediário 10 (i-10) etapa A substituição de tioacetamida com tiouréia. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,28 (br s, 2H), 4,11 (q, J = 7,3, 2H), 3,71 (t, J = 5,0, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,3, 3H).

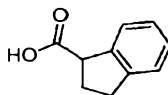
Etapa B: ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxílico (i-11)

Preparado a partir de 2-amino-4,5,6,7-tetraidro-1,3-benzotiazol-4-carboxilato de etila (da etapa A) de acordo com os procedimentos esboçados no intermediário 8 (i-8) etapas B e C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,70 (t, J = 5,2, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

20

INTERMEDIÁRIO 12

Ácido indan-1-carboxílico (i-12)



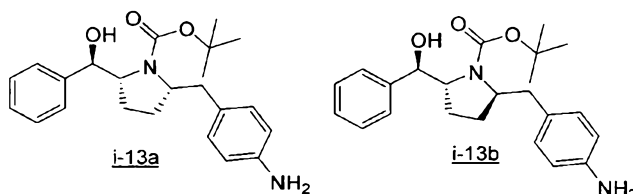
Preparado de acordo com o procedimento da literatura Journal of Organic Chemistry (2000), 65(4), 1132 - 1138.

25

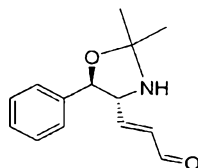
INTERMEDIÁRIO 13a E INTERMEDIÁRIO 13b

(2S, _____ 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-
hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-13a);

(2R, _____ 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-
5 hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-13b)

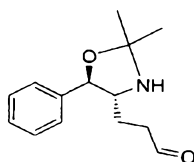


Etapa A: (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]-
5-fenil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de terc-butila



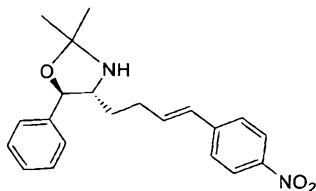
10 A uma solução de (4S, 5R)-4-formil-2,2-dimetil-5-fenil-1,3-
oxazolidino-3-carboxilato de terc-butila (20,9, 89,1 mmol) em CH₂Cl₂ (150
ml) foi adicionado acetaldeído de (trifenilfosforanilideno) (27,1 g, 89,1 mmol)
e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 40 horas.
Depois a remoção de 1/3 do solvente, hexanos foram generosamente
15 adicionados e o sólido resultante foi separado por filtração. A cromatografia
cintilante em um sistema de Biotage Horizon® (gel de sílica, gradiente de 0 a
20 % de acetato de etila em hexanos depois 20 % de acetato de etila em
hexanos) deu 16,3 g (72 %) do composto do título como um óleo amarelo.
LC/MS 354,3 (M + 23).

20 Etapa B: (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-(3-oxopropil)-5-fenil-1,3-
oxazolidino-3-carboxilato de terc-butila



A uma solução de (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]-5-fenil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de terc-butila (19,6 g, 59,1 mmol) (da etapa A) em acetona (150 ml) foi adicionado 1,9 g de 10 % Pd/C e a suspensão resultante foi agitada sob um balão de hidrogênio na temperatura ambiente por 24 horas. O sólido foi separado por filtração em celite e o filtrado concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em um sistema de Biotage Horizon® (gel de sílica, gradiente de 0 a 20 % de acetato de etila em hexanos depois 20 % de acetato de etila em hexanos) para produzir 11,5 g (58 %) do composto do título como um óleo incolor. LC/MS 356,3 (M + 23).

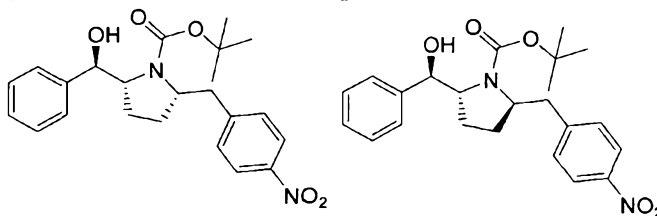
Etapa C: (4R, 5R)-2, 2-dimetil-4-[(3E)-4-(4-nitrofenil)but-3-en-1-il]-5-fenil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de terc-butila e (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-[(3Z)-4-(4-nitrofenil)but-3-en-1-il]-5-fenil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de terc-butila



A uma solução de (4R, 5R)-2,2-dimetil-4-(3-oxopropil)-5-fenil-1,3-oxazolidino-3-carboxilato de terc-butila (10,0 g, 30,0 mmol) da etapa B em CH₂Cl₂ (200 ml) foi adicionado brometo de (4-nitrobenzil)-trifenil-fosfônio (21,5 g, 45,0 mmol) seguido pelo Et₃N (8,36 ml, 60,0 mmol). A mistura de reação vermelha foi agitada na temperatura ambiente por 48 horas. O hexano (200 ml) foi vertido na mistura de reação e o sólido foi separado por filtração. A cromatografia cintilante em um sistema de Biotage Horizon® (gel de sílica, gradiente de 0 a 10 % de acetato de etila em hexanos

depois 10 % de acetato de etila em hexanos) produziu 10,7 g (79 %) do composto do títulos (mistura de cis trans) como espuma amarela clara. LC/MS 475,4 (M + 23).

5 Etapa D: (2R, 5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)-pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila e (2R, 5R)-2-[(R)-hidróxi(fenil)- metil-1-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução da mistura cis/trans acima (7,86 g, 17,4 mmol) da etapa C em acetato de etila (100 ml) foram adicionados 50 ml da solução 2 N de HCl e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas depois aquecida até 45° C por 3 horas. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O sólido branco resultante foi dissolvido em N, N-dimetilformamida (100 ml) e 15,1 ml (86,7 mmol) de ¹Pr₂Net foram adicionados. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 7 horas. O dicarbonato de di-terc-butila (4,55 g, 20,8 mmol) foi depois adicionado e a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Água (200 ml) foi adicionada e a mesma foi extraída com acetato de etila (200 ml x 3). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia cintilante em um sistema de Biotage Horizon® (gel de sílica, gradiente de 0 a 30 % de acetato de etila em hexanos) para produzir 1,61 g (22 %) do composto do títulos (2R, 5S)-2-[(R)- hidróxi-(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (cis) e 3,9 g (54 %) de (2R, 5R)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (trans). LC/MS 435,4 (M + 23).

Etapa E: (2S, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-

hidróxi(fenil)metil]- pirrolidino -1-carboxilato de terc-butila (i-13a)

A uma solução de (cis) (2R, 5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)- metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila acima (1,51 g, 3,66 mmol) da etapa D em etanol (20 ml) foi adicionado 0,15 g de 10 % de Pd/C e a suspensão resultante foi agitada sob um balão de hidrogênio na temperatura ambiente por 5 horas. A filtração através de celite e a remoção do solvente deu 1,40 g (100 %) do composto do título como espuma branca que foi usada sem outra purificação. LC/MS 405,3 (M + 23).

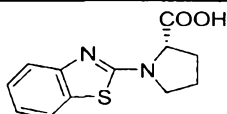
Etapa F: (2R, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-

10 hidróxi(fenil)metil]- pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-13b)

A uma solução de (trans) (2R, 5R)-2-[(R)-hidróxi(fenil)-metil]-5-(4-nitrobenzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (3,90 g, 9,46 mmol) da etapa D em etanol (40 ml) foi adicionado 0,4 g de 10 % de Pd/C e a suspensão resultante foi agitada sob um balão de hidrogênio na temperatura ambiente por 6 horas. O sólido foi separado por filtração através de celite. Depois da remoção do solvente, a cromatografia cintilante em um sistema de Biotage Horizon® (gel de sílica, gradiente de 0 a 30 % de acetato de etila em hexanos depois acetato de etila a 30 % em hexanos) produziu 2,30 g (64 %) do composto do título como uma espuma branca. LC/MS 405,3 (M + 23).

20 INTERMEDIÁRIO 14

Ácido (2S)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidino-2-carboxílico (i-14):



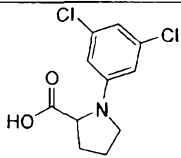
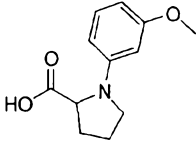
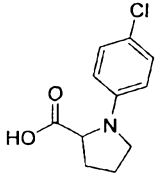
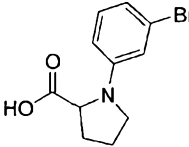
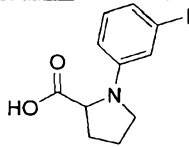
A uma solução de 28 mg (0,24 mmol) de L-Prolina em N, N-dimetilformamida (3 ml) na temperatura ambiente foram adicionados 51 mg (0,24 mmol) de 2-bromobenzotiazol, 100 mg (0,72 mmol) de carbonato de potássio e 6 mg (0,03 mmol) de iodeto de cobre. A mistura de reação foi agitada a 100° C durante a noite. A mesma foi depois filtrada e purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 60 % de

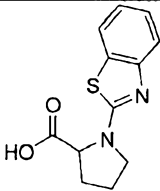
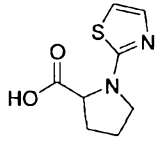
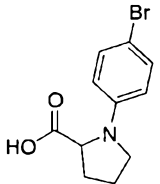
ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/0,1 % de ácido trifluoroacético em água). As frações puras foram liofilizadas durante a noite para dar 35 mg 60 % do composto do título como um sólido marrom claro. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,01 - 2,11 (m, 3 H). LC/MS 249,3 (M + 1)

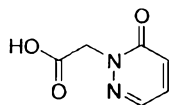
INTERMEDIÁRIOS DE 15 A 22

Os substituintes de L-prolina N-substituída foram preparados a seguir a partir de materiais de partida apropriados usando os procedimentos descritos acima e procedimentos conhecidos em THF na técnica.

TABELA 3:

INTERMEDIÁRIO	ESTRUTURA	MASSA CALCULADA	MS (E/Z) (MH)+
i-15		260,12	260,76 (M) 262,66 (M + 2)
i-16		221,25	222,40
i-17		225,67	225,42 (M) 227,06 (M + 2)
i-18		270,12	269,98 (M) 271,92 (M + 2)
i-19		317,12	317,92

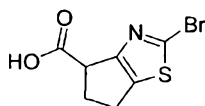
i-20		248,30	249,30
i-21		198,24	199,15
i-22		270,12	269,90 (M) 271,96 (M + 2)

INTERMEDIÁRIO 23Ácido (6-Oxopiridazin-1(6H)-il)acético (i-23)

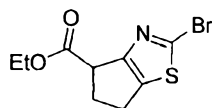
A uma solução de ácido 3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il) acético (1 g, 5,30 mmol, ChemBridge) em 40 ml de metanol foram adicionados 100 mg 10 % de paládio em carbono e a suspensão resultante foi ajustada sob atmosfera de hidrogênio e vigorosamente agitada por 4 horas na temperatura ambiente. O catalisador foi separado por filtração por intermédio do filtro de seringa de PFTE de 0,45 µm Gilmen e o filtrado concentrado sob vácuo. O resíduo foi usado sem qualquer outra purificação. ¹H RMN (D₂O): δ 9,07 (dd, J = 1,6, 3,9 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 4,1, 9,4 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 1,6, 9,3 Hz, 1 H), 4,97 (s, 2H). LC/MS 155,09 (M + 1)

INTERMEDIÁRIO 24

Preparação de ácido 2-bromo-5,6-diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-24)

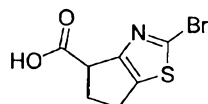


Etapa A: 2-bromo-5,6-diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxilato de etila



A uma solução de nitrito de terc-butila (4,2 ml, 35,3 mmol) e brometo de cobre (II) (6,3 g, 28,3 mmol) em acetonitrila (100 ml) foi adicionado às porções 2-amino-5,6-diidro-4H-ciclopenta [α] [1,3] tiazol-4-carboxilato de etila (5 g, 23,6 mmol). Uma vez que a adição foi completa a mistura agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A mistura vertida em HCl 2 M (600 ml) e extraída com EtOAc (3 x 200 ml), as camadas de EtOAc combinadas lavadas com HCl 1 M (500 ml), água (250 ml), NaHCO₃ sat. (200 ml), NaCl sat. (150 ml), secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo purificado pela MPLC (Biotage Horizon: FLASH 40 M) eluente: 100 % de hexanos (100 ml), gradiente que aumenta de 100 % hexanos para 25 % de EtOAc em hexanos (750 ml), depois 25 % de EtOAc em hexanos (700 ml) para dar 1,87 g (29 %) como um óleo laranja claro. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,1, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,04 - 3,11 (m, 1H), 2,88 - 2,94 (m, 1H), 2,77 (q, J = 7,3, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

Etapa B: ácido 2-Bromo-5,6-diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico

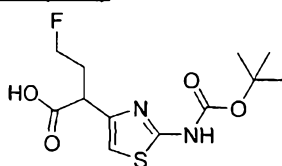


Uma solução do produto da etapa A (4,92 g, 17,82 mmol) foi dissolvida em metanol (20 ml) e adicionada às gotas a um mistura de NaOH 5 N (4,25 ml, 21,25 mmol), água (16 ml) e metanol (30 ml). Depois que a adição foi completa a mistura foi agitada por 2 horas. O metanol foi removido pela evaporação e o pH do aquoso remanescente foi ajustado até ~ 2,5 com HCl conc. A mistura foi saturada com NaCl sólido e extraído com EtOAc (x 3); as camadas de EtOAc combinadas lavadas com NaCl sat., secadas em

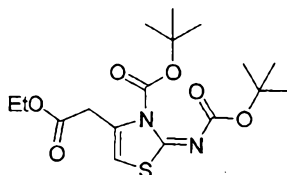
Na₂SO₄ e tratadas com carvão vegetal ativado durante a noite. A mistura filtrada foi evaporada. O resíduo foi triturado com EtOAc e o sólido filtrado para dar 1,94 g do produto desejado. Os líquidos precursores foram evaporados e purificados pela MPLC usando um gradiente que aumenta de 100 % de hexanos para 100 % de EtOAc em hexanos para dar mais 0,82 g do produto do título (2,76 g no total, 62 %) como um sólido branco amarelo. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ: 4,04 (m, 1H), 3,02 - 3,08 (m, 1H), 2,88 - 2,94 (m, 1H), 2,78 - 2,83 (m, 2H).

INTERMEDIÁRIO 25

10 Preparação de ácido 2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobutanóico (i-25)



Etapa A: (2E)-2-[(terc-butoxicarbonil)inimo]-4-(2-etóxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-3(2H)-carboxilato de terc-butila



15

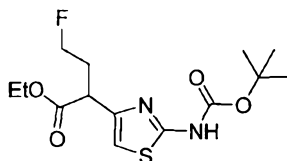
A uma solução de 2-amino tiazol-4-acetato de etila (8 g, 43 mmol) em DCM (75 ml) foi adicionado carbamato de di-ter-butila (20,63 g, 95 mmol), Base de Hunig (16,51 ml, 95 mmol) e DMAP (1,57 g, 12,89 mmol) e a mistura resultante agitada até a temperatura ambiente durante a noite.

A mistura foi lavada com água, NaCl sat., secada em MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado pela MPLC utilizando um gradiente que aumenta de 100 % de hexanos para 50 % de EtOAc em hexanos para dar o composto do título 12,5 g (75 %) como um sólido branco. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ: 7,02 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,3, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,51 (s,

25

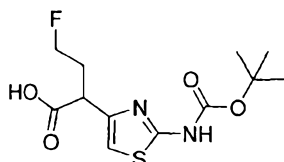
18H), 1,25 (t, J = 7,3, 3H).

Etapa B: 2-(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-4-fluoro-butanoato de etila



5 A uma solução do produto da etapa A (7,5 g, 19,4 mmol) em THF anidro (100 ml) esfriada a -78° C foi adicionado butil lítio (8,54 ml de uma solução 2,5 M, 21,35 mmol), seguido por 1-iodo-2-fluoroetano (6,75 g, 38,8 mmol) e a mistura agitada a -78° C por 1 hora depois foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Uma solução a 10 % em p/p do ácido cítrico (21
10 ml) foi adicionada e a mistura resultante agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada para remover o THF e diluída com água (100 ml) e extraída com EtOAc (x 3). As camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com água, NaCl sat., secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo purificado pela MPLC eluente: gradiente que
15 aumenta de 100 % de hexanos para 25 % de EtOAc em hexanos. Outra purificação pela PREP-HPLC em uma coluna C18 utilizando um gradiente que aumenta de 100 % de água para 95 % de acetonitrila em água +0,05 % de TFA deu o composto do título 500 mg (7 %). ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ: 8,22 (br s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,32 - 4,57 (m, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 2H), 3,95 (t, J = 7,5, 1H), 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,18 - 2,31 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,25 (t, J =
20 7,1, 3H).

Etapa C: ácido 2-{2-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-4-fluorobutanóico

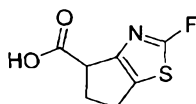


25 A uma solução do produto da etapa B (100 mg, 0,3 mmol) em

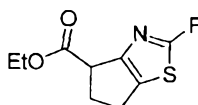
uma mistura de THF (1 ml) e metanol (0,3 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (0,3 ml de uma solução 1 M, 0,3 mmol) e a mistura resultante agitada na temperatura ambiente por 90 minutos. HCl 1 N (0,3 ml, 0,3 mmol) foi adicionado e a mistura evaporada até a secura. O produto bruto resultante foi usado imediatamente sem purificação.

INTERMEDIÁRIO 26

Preparação de ácido 2-fluoro-5,6-diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]-tiazol-4-carboxílico (i-26)

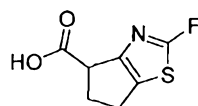


10 Etapa A: 2-fluoro-5,6-diidro-4H-ciclopenta[α]tiazol-4-carboxilato de etila



2-amino-5,6-diidro-4H-ciclopenta[α][1,3]tiazol-4- carboxilato de etila [Da etapa A, Intermediário 8] (2 g, 9,4 mmol) foi dissolvido em ácido fluorobórico (5,17 g, 28,3 mmol) e a mistura esfriada até o ponto exatamente acima do qual a mesma congela (~ 5° C). Tetrafluoroborato de nitrozônio (1,1 g, 9,4 mmol) adicionado às porções e a mistura agitada a 0° C por 20 minutos. Éter dietílico (60 ml) adicionado e a mistura agitada a -50° C por 30 minutos. O filtrado e o sólido lavados com éter dietílico e secados ao ar. O sólido foi coletado em tolueno (70 ml) e aquecido até 90° C por 30 minutos. A mistura foi esfriada e evaporada e o resíduo bruto purificado pela MPLC (eluente: gradiente que aumenta de 100 % de hexanos para 40 % de EtOAc em hexanos) para dar o composto do título 390 mg (19 %) como um óleo amarelo. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ: 4,22 (q, J = 7,1, 2H), 3,93 (dd, J = 7,0 e 5,0, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,1, 3H).

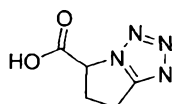
Etapa B: ácido 2-fluor-5,6-diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]-tiazol-4-carboxílico



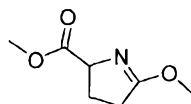
A uma solução do produto da etapa A (100 mg, 0,456 mmol) em uma mistura de THF (1,5 ml) e metanol (0,5 ml) foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio (0,558 ml de uma solução 1 M, 0,588 mmol) e a mistura resultante agitada na temperatura ambiente por 90 minutos. HCl 1 N (0,558 ml, 0,558 mmol) foi adicionado e a mistura evaporada até a secura. O produto bruto resultante foi usado imediatamente sem purificação.

INTERMEDIÁRIO 27

Preparação do ácido 6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-5-carboxílico (i-27)

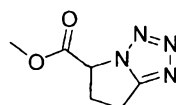


Etapa A: 5-metóxi-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metila



5-metóxi-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metila foi preparado usando o método como descrito na Referência: Wick, A., Bartlett, P. e Dolphin, D; Helvetica Chimica Vol. 54 Fasc. 2 (1971).

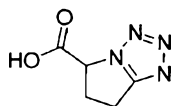
Etapa B: 6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-5-carboxilato de metila



A uma solução de 5-metóxi-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metila de partida (900 mg, 6,04 mmol) em 4 ml de ácido acético foi adicionado azida de sódio (975 mg, 12,08 mmol) e a suspensão resultante aquecida até 60° C e vigorosamente agitada por 48 horas. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e diluído com 35 ml do éter etílico.

Carbonato de potássio sólido foi adicionado à solução que foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. Os sólidos foram separados por filtração por intermédio de funil de frita, lavados com éter etílico frio e concentrados sob vácuo. O sólido precipitou durante a concentração e foi separado por filtração e depois da concentração até um quinto do volume. Os sólidos foram lavados uma vez com éter gelado (3 ml) e secados sob alto vácuo durante a noite para produzir o composto do título (308 mg, 31 %). LC-MS: m/z (ES) = 169 (MH)⁺.

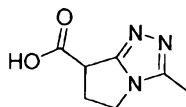
10 Etapa C: ácido 6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-5-carboxílico



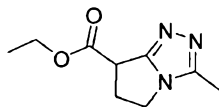
A uma solução de 6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-d]tetrazol-5-carboxilato de metila (300 mg, 1,78 mmol) em THF/água/MeOH foi adicionado LiOH (214 mg, 8,92 mmol) e a solução resultante foi aquecida por intermédio de banho de óleo até 60° C por 16 horas. (O fundo redondo foi equipado com um condensador.) A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada para remover solventes orgânicos. A camada aquosa foi depois acidificada até o pH de ~ 5 usando HCl 2 N. A mistura foi concentrada até a secar sob vácuo, submetida a azeotropia com tolueno (2 x 20 ml) para se ter certeza de que toda água foi removida. O material foi usado sem outra purificação com cloreto de lítio como um subproduto. LC-MS: m/z (ES) = 155 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 28

25 Preparação do ácido 3-metil-6,7-diidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-carboxílico (i-28)



Etapa A: 3-metil-6,7-diidro-5H-pirrolol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-

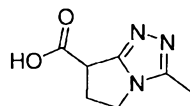
carboxilato de etila

Ref: Lawson, Edward C, etc., Tet. Lett. 41 (2000) p. 4533-

4536

- 5 2-oxopirrolidino-3-carboxilato de etila comercialmente disponível dissolvido (2,50 g, 15,91 mmol) em 30 ml de diclorometano em frasco de fundo redondo de 50 ml. A esta solução foi adicionado tetrafluoroborato de trimetiloxônio (2,59 g, 17,5 mmol) como um sólido e enxaguado com 20 ml de diclorometano. A mistura resultante foi agitada na
- 10 temperatura ambiente por duas horas e LC/MS indicou que o intermediário 5-metóxi-3,4-diidro-2H-pirrol-4-carboxilato de metila formou-se. Neste ponto, acetoidrazida (1,18 g, 15,91 mmol) foi induzida como um sólido à mistura e a solução resultante foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A solução foi depois concentrada sob vácuo para remover todo o diclorometano e o
- 15 resíduo foi depois coletado em 100 ml de n-butanol que foi aquecido ao refluxo em um banho de óleo ajustado a 120° C durante a noite. A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por intermédio de dezesseis placas preparativas de gel de sílica de 1500 µm eluindo com sistema de solvente de diclorometano: metanol 90:10.
- 20 O produto foi extraído a partir do gel de sílica usando diclorometano:metanol 85:15 que produziu o composto do título (454 mg, 11 %). ¹H RMN (500 MHz DMSO-d₆) δ: 4,16 - 4,06 (m, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,55 (dt, J = 6,7, 13,9 Hz, 2H), 1,32 (dt, J = 6,7, 14,0 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) = 196 (MH)⁺.

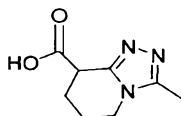
- 25 Etapa B: ácido 3-metil-6,7-diidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-7-carboxílico



A uma solução de ácido 6,7-diidro-5H-pirrólo[2,1-c] [1,2,4] - triazol-7-carboxílico de etila (400 mg, 2,05 mmol) em THF/água/MeOH foi adicionado LiOH (250 mg, 10,25 mmol) e a solução resultante foi aquecida por intermédio de banho de óleo até 60° C por 16 horas. (O fundo redondo foi equipado com um condensador.) A solução foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada para remover solventes orgânicos. A camada aquosa foi depois acidificada até o pH de ~ 5 usando HCl 2 N. A mistura foi concentrada até a secura sob vácuo, submetida a azeotropia com tolueno (2 x 20 ml) para se ter certeza de que toda a água foi removida. O material foi usado sem outra purificação com cloreto de lítio como um subproduto. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 29

Preparação do ácido 3-metil-5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-piridino-8-carboxílico. (i-29)

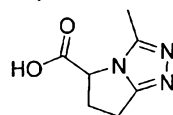


15

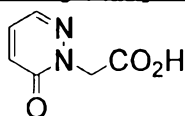
Preparado usando os procedimentos análogos a aqueles encontrados no intermediário 28 (i-28) acima substituição de 2-oxopirrolidino-3-carboxilato de etila com 2-oxopiperidino-3-carboxilato de etila. LC-MS: m/z (ES) = 182 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 30

Preparação do ácido 3-metil-6,7-diidro-5H-pirrólo[2,1-c][1,2,4]triazol-5-carboxílico (i-30)



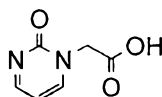
Preparado usando os procedimentos análogos a aqueles encontrados no intermediário 28 (i-28) acima substituição de 2-oxopirrolidino-3-carboxilato de etila com 5-oxopirrolidino-2-carboxilato de metila. LC-MS: m/z (ES) = 168 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 31Preparação do ácido [6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético (i-31)

- 5 Ao ácido 3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético (1,00 g, 5,30 mmol) em metanol (40 ml) foram adicionados 100 mg de 10 % de Pd/C. Depois a mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente sob um balão de H₂ por 1 hora, o Pd foi separado por filtração através de celite. O filtrado foi concentrado a vácuo e purificado pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoro-acético a 0,1 % em acetonitrila/ ácido trifluoroacético a 0,1 % em água gradiente). A remoção de
- 10 voláteis a vácuo produziu o composto do título como um cristalino branco. ¹H RMN (D₂O): δ 8,06 (dd, J = 3,9, 1,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,4, 1,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H). LC/MS 155,2 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 32

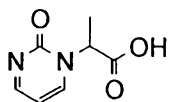
- 15 Preparação do ácido [2-oxopirimidin-1(2H)-il]acético (i-32)



- Ao cloridreto de 2-hidroxipirimidina (1,00 g, 7,54 mmol) e ácido cloroacético (0,713 g, 7,54 mmol) foi adicionada solução 5 N de hidróxido de sódio (4,5 ml). A mistura de reação foi aquecida a 105° C por 2
- 20 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente e neutralizada com ácido clorídrico 2 M (3,8 ml), o composto do título foi coletado pela cristalização e a filtração como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 3,9, 3,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H). LC/MS 155,2 (M + 1).

- 25 INTERMEDIÁRIO 33

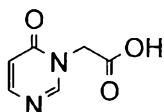
Preparação de ácido 2-[2-oxopirimidin-1(2H)-il]propanóico (i-33)



Ao cloridreto de 2-hidroxipirimidina 1,27 g, 9,54 mmol) foi adicionada solução 5 N de hidróxido de sódio (5,7 ml) seguida por ácido (2S)-2-bromopropanóico (0,95 ml, 11 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80° C for 4 h. Depois de aquecer até a temperatura ambiente, a mesma foi neutralizada com ácido clorídrico 2 N (4,8 ml) e depois diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 50 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ácido trifluoroacético a 0,1 % em água). A remoção de voláteis a vácuo produziu o composto do título como um sólido branco. LC/MS 169,1 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 34

Preparação do ácido [6-oxopirimidin-1(6H)-il]acético (i-34)



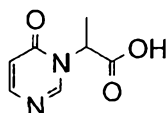
À pirimidin-4(3H)-ona (0,608 g, 6,33 mmol) foi adicionada solução 5 N de hidróxido de sódio (2,5 ml) seguida por ácido cloroacético (0,598 g, 6,33 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 105° C por 2 horas. Depois de aquecer até a temperatura ambiente, a mesma foi neutralizada com ácido clorídrico 2 N (3,2 ml) e depois diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac

C18; gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ácido trifluoroacético a 0,1 % em água). A remoção de voláteis a vácuo produziu o composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13,2 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H). LC/MS 155,1 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 35

Preparação de ácido 2-[6-oxopirimidin-1(6H)-il]propanóico (i-

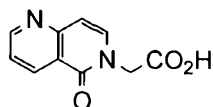
35)



À pirimidin-4(3H)-ona (0,908 g, 9,45 mmol) foi adicionada a solução 5 N de hidróxido de sódio (3,8 ml) seguida por ácido (2R)-2-bromopropanóico (0,95 ml, 11 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 85 °C por 1 hora. Depois de aquecer até a temperatura ambiente, a mesma foi neutralizada com ácido clorídrico 2 M (5,2 ml) e depois diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ ácido trifluoroacético a 0,1 % em água). A remoção de voláteis a vácuo produziu o composto do título como um sólido branco. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,8, 2,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 7,5 Hz, 3H). LC/MS 169,1 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 36

Preparação do ácido [5-oxo-1,6-naftiridin-6(5H)-il]acético (i-36)

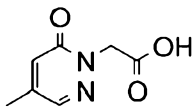


À 1,6-naftiridin-5(6H)-ona (0,625 g, 4,28 mmol) foi adicionada solução 5 M de hidróxido de sódio (1,7 ml) seguida por ácido cloroacético (0,404 g, 4,28 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100° C por 2 horas. Depois de aquecer até a temperatura ambiente e neutralizada com ácido clorídrico 2 N (2,1 ml), o composto do título foi coletado pela filtração como um sólido amarelo. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 13,1 (s, 1H), 8,94 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H). LC/MS 205,2 (M + 1).

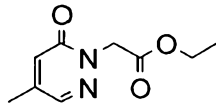
INTERMEDIÁRIO 37

Preparação de ácido [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético

(i-37)

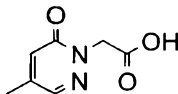


Etapa A: [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acetato de etila



5 5-Hidróxi-4-metilfuran-2(5H)-ona (1,19 g, 10,4 mmol) e cloridreto de hidrazinoacetato de etila (1,61 g, 10,4 mmol) em 95 % etanol (20 ml) foram refluxados por 2 horas. A remoção do solvente a vácuo seguida pela purificação usando um sistema de Biotage Horizon® (mistura de 0 a 50 % de acetato de etila/hexanos) deu [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acetato
10 de etila como um cristalino amarelo. LC/MS 219,2 (M + 23).

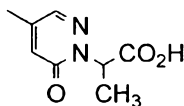
Etapa B: ácido [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acético



Ao [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acetato de etila (0,575 g, 2,93 mmol) em tetraidrofurano (3 ml), metanol (2 ml) e água (2 ml) foi
15 adicionada solução 1 N de hidróxido de lítio (2,9 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. Depois neutralizada com ácido trifluoro acético, a mistura de reação foi diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 45 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ ácido trifluoroacético a 0,1 % em
20 água). As frações puras foram liofilizadas durante a noite para produzir o composto do título. LC/MS 169,2 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 38

Preparação de ácido 2-[4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propanóico (i-38)

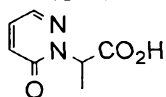


25

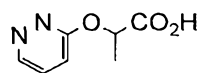
Ao [4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]acetato de etila (0,132 g, 0,673 mmol) em tetraidrofurano (4 ml) a -78°C foi adicionada solução 1 M de hexametildissilazano de lítio (0,74 ml). A mistura de reação foi agitada a -78°C por 15 minutos depois foi adicionado iodeto de metila (0,046 ml, 0,74 mmol). Depois de ser agitada a -78°C por 2 horas, a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente em 0,5 hora. A remoção dos voláteis a vácuo seguidos pela purificação usando um sistema de Biotage Horizon[®] (mistura de 0 a 50 % de acetato de etila/hexanos) deu 2-[4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propanoato de etila como óleo. Aos 88 mg (0,42 mmol) do óleo acima em tetraidrofurano (0,3 ml), água (0,2 ml) e metanol (0,2 ml) foi adicionada solução 5 N de hidróxido de sódio (0,2 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas depois neutralizada com ácido clorídrico 2 N e purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoro-acético a 0,1 % em acetonitrila ácido trifluoroacético a 0,1 % em água). A remoção dos voláteis a vácuo produziu o composto do título como um sólido branco. LC/MS 183,2 (M + 1).

INTERMEDIÁRIOS 39 e 40

Preparação de ácido 2-[6-oxopiridazin-1(6H)-il]propanóico e ácido 2-(piridazin-3-ilóxi)propanóico (i-39 e i-40)



i-39



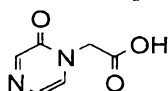
i-40

À 3(2H)-piridazinona (1,19 g, 12,3 mmol) foi adicionada solução 5 N de hidróxido de sódio (4,9 ml) seguida por ácido (2S)-2-bromopropanóico (1,11 ml, 12,3 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90°C por 1 hora. Depois de esfriado até a temperatura ambiente, ácido clorídrico 2 M (6,2 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila ácido trifluoroacético a 0,1

% em água). O produto de O-alkilação do ácido 2-(piridazin-3-ilóxi)propanóico foi eluído em jejum. As frações puras foram coletadas e o solvente foi removido a vácuo produzindo os dois compostos do título ambos como sólido amarelo claro. Ácido 2-[6-Oxopiridazin-1(6H)-il]propanóico (i-39): ^1H RMN (D_2O): δ 8,07 (dd, $J = 4,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,3, 3,9$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 9,4, 1,6$ Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). Ácido 2-(piridazin-3-ilóxi)propanóico (i-40): ^1H RMN (D_2O): δ 9,01 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,14 (dd, $J = 9,1, 5,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 5,45 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

10 INTERMEDIÁRIO 41

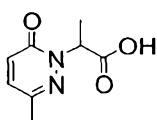
Preparação do ácido [2-oxopirazin-1(2H)-il]acético (i-41)



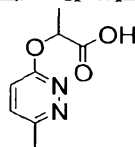
Pirazin-2(1H)-ona (0,333 g, 3,47 mmol) foi adicionada solução 5 N de hidróxido de sódio (2,1 ml) seguida por ácido cloro-acético (0,524 g, 5,54 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 2 horas. Depois de aquecer até a temperatura ambiente, ácido clorídrico 2 N (3,5 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila ácido trifluoroacético a 0,1 % em água). As frações puras foram liofilizadas durante a noite para produzir o composto do título como um sólido amarelo. LC/MS 155,2 ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIOS 42 e 43

Preparação de ácido 2-[3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]propanóico e ácido 2-[(6-metilpiridazin-3-il)óxi]propanóico (i-42 e i-43)



i-42



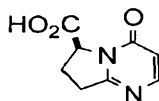
i-43

À 6-metilpiridazin-3(2H)-ona (0,510 g, 4,63 mmol) foi

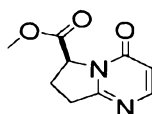
adicionada solução 5 N de hidróxido de sódio (1,85 ml) seguida por ácido 2-bromopropanóico (0,709 g, 4,63 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 90° C por 1 hora. Depois de aquecer até a temperatura ambiente, ácido clorídrico 2 M (5,0 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 8 a 20 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ácido trifluoroacético a 0,1 % em água). O produto de O-alkilação foi eluído em jejum. As frações puras foram coletadas e liofilizadas durante a noite para produzir os dois compostos do título. LC/MS 183,2 (M + 1). Ácido 2-[3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]-propanóico (i-42): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,30 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,3 Hz, 3H). Ácido 2-[(6-metilpiridazin-3-il)óxi]propanóico (i-43): ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,00 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

15 INTERMEDIÁRIO 44

Preparação do ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrol[1,2-pirimidino -6-carboxílico (i-44)



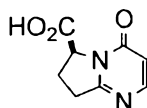
Etapa A: [6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrol[1,2-pirimidino-6-carboxilato de metila



(2S)-5-metóxi-3,4-diidro-2H-pirrol-2-carboxilato de metila (4,19 g, 26,6 mmol) e 3-azatriciclo[4,2,1,0^{2,5}]non-7-en-4-ona (2,4 g, 17,8 mmol) foram aquecidos a 110° C durante a noite. A purificação usando um sistema de Biotage Horizon® (mistura de 0 a 100 % de acetato de etila/hexanos) deu o composto do título [6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrol[1,2- *]pirimidino-6-carboxilato de metila e intermediário

(7S)-9-oxo-3,8-diazatetraciclo[9,2,1,0^{2,10},0^{4,8}]tetradeca-3,12-dieno-7-carboxilato de metila. O intermediário foi aquecido a 150° C por 45 minutos para produzir o composto do título sem outra purificação. LC/MS 195,2 (M + 1).

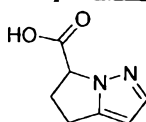
5 Etapa B: ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrol[1,2-
pirimidino-6-carboxílico



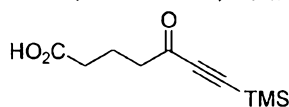
[6(S)-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrol[1,2-*]pirimidino-6-carboxilato de metila (9,95 g, 51,2 mmol) em tetraidrofurano (60 ml), metanol
10 (40 ml) e uma solução de hidróxido de lítio (3,32g, 77 mmol) em água (40 ml) foram agitados na temperatura ambiente por 1 hora. Ácido clorídrico 2 N (38,5 ml) foi adicionado para neutralizar a mistura de reação que foi depois diretamente purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoro-acético a 0,1 % em acetonitrila/ácido
15 trifluoroacético a 0,1 % em água). O produto de O-alquilação foi eluído em jejum. As frações puras foram coletadas e liofilizadas durante a noite para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,89 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). LC/MS
20 181,2 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 45

Ácido 5,6-Diidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-6-carboxílico (i-45)



Etapa A: ácido 7-(trimetilsilil)-5-oxoept-6-ênico

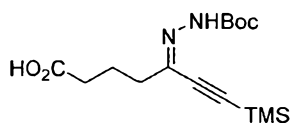


25

Este intermediário foi preparado de acordo com a

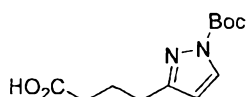
procedimento encontrado na: Nayyar, N. K.; Hutchison, D. R.; Martinelli, M. J. J. Org. Chem. 1997, 62, 982.

Etapa B: ácido (5Z)-5-[(terc-butoxicarbonil)hidrazono]-7-(trimetil-silil)-hept-6-iônico



5 A uma solução agitada de 54,0 g (254 mmol) do ácido 7-(trimetilsilil)-5-oxoept-6-iônico da etapa A acima em 750 ml de IPA sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 33,6 g (254 mmol) de carbamato de terc-butila. A mistura de reação foi agitada por 4 horas na temperatura ambiente depois evaporada a vácuo para remover todos os voláteis. Isto
10 produziu o composto do título como um goma amarela que foi usado sem outra purificação (77 g, 93 %). LC-MS: m/z (ES) 327 (MH)⁺.

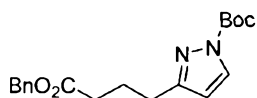
Etapa C: ácido 4-[1-(Terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]butanóico



A uma solução agitada de 77,0 g, (236 mmol) de ácido (5Z)-5-
15 [(terc-butoxicarbonil)hidrazono]-7-(trimetilsilil)hept-6-iônico da etapa B acima em 500 ml de THF foram adicionados 350 ml (350 mmol) de uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutilamônio em THF em 30 minutos. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 48 horas e depois evaporada até a secura a vácuo. O resíduo foi diluído com 1 litro de uma
20 solução a 5 % aquosa de ácido acético e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 350 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 100 ml) e salmoura (150 ml), secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas até a secura a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com a mistura de ácido acético a 3 % e
25 acetato de etila a 35 % em hexanos para produzir o composto do título como

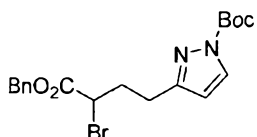
óleo amarelo (60 g, rendimento quantitativo). LC-MS: m/z (ES) 255 (MH)⁺.

Etapa D: 3-[4-(benzilóxi)-4-oxobutil-1-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução agitada de 60,0 g (236 mmol) de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirazol-3-il]butanóico da etapa C acima em 400 ml de DMF foram adicionados 48,9 g (354 mmol) de carbonato de potássio seguidos pela adição às gotas de 40,0 ml (300 mmol) de brometo de benzila. A mistura resultante foi agitada por 24 horas, extinta com água e extraída com acetato de etila (3 x 300 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas até a secura a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com acetato de etila a 30 % em hexanos para produzir o composto do título como um óleo amarelo (55,6 g, 68,4 %). LC-MS: m/z (ES) 345 (MH)⁺.

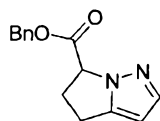
Etapa E: 3-[4-(benzilóxi)-3-bromo-4-oxobutil-1-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução agitada de 27,5 g (80,0 mmol) de 3-[4-(benzilóxi)-4-oxobutil]-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila da etapa D acima em 250 ml de THF anidro a -78° C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 88 ml (88 mmol) de uma solução 1 M de sódio bis(trimetilsilil)amida em THF anidro. A solução amarela escura resultante foi agitada por 1 hora a -78° C e depois 12 ml (96 mmol) de clorotrimetilsilano foram adicionados às gotas em 5 minutos. A mistura resultante foi agitada por 25 minutos durante o tempo no qual a reação tornou-se uma cor amarela clara.

Em seguida, 16 g (88 mmol) de N-bromosuccinimida de sódio foram adicionados em uma porção e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a -78° C seguida por aquecimento gradual a 0° C em 1 hora. A reação foi extinta com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 200 ml). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura a vácuo para produzir o composto do título como uma goma amarela. O produto bruto parece ser uma mistura 1:1 de material de partida e produto desejado pela RMN e foi usado sem outra purificação na etapa seguinte. LC-MS: m/z (ES) 424 (MH)⁺.

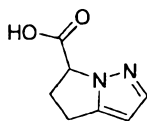
Etapa F: 5,6-diidro-4H-pirrol-1,2-bispirazol-6-carboxilato de benzila



A uma solução agitada de 16,9 g (40,0 mmol) de 344-(benzilóxi)-3-bromo-4-oxobutyl]-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila da etapa E acima em 50 ml de diclorometano foram adicionados 50 ml de TFA. A mistura resultante foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente depois todos os voláteis foram evaporados a vácuo. O resíduo foi depois diluído com 50 ml de tolueno e evaporado mais uma vez a vácuo para remover todo o TFA residual. O material bruto foi depois dissolvido em 125 ml de acetona anidra e 14,0 g (100 mmol) de carbonato de potássio sólido foram lentamente adicionados em 15 minutos seguidos pelo 1,2 g (8,0 mmol) de iodeto de sódio. A mistura resultante foi depois aquecida em refluxo por 16 horas, esfriada até a temperatura ambiente e evaporada até a secura a vácuo. O resíduo foi diluído com 100 ml de uma solução saturada, aquosa de cloreto de amônio e depois o extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela

cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 10 a 80 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como uma goma clara 6,2 g (64 % de rendimento). LC-MS: m/z (ES) 243 (MH)⁺.

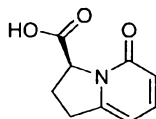
5 Etapa G: ácido 5,6-Diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-6-carboxílico



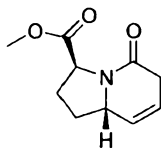
Um frasco de fundo redondo de 100 ml sob uma atmosfera de nitrogênio foi carregado com 0,600 mg (0,560 mmol) de 10 por cento em peso em paládio em carbono ativado e umedecido com 10 ml de etanol. Em seguida, uma solução de 6,0 g (0,025 mol) de 5,6-diidro-4H-pirrolo[1,2-b]pirazol-6-carboxilato de benzila da etapa F acima em 40 ml de etanol foram adicionados e a mistura colocada sob 1 atmosfera de hidrogênio. A reação foi agitada por 3 horas depois filtrada através de uma almofada de Celite[®]. A almofada foi lavada com 20 ml de etanol e o filtrado foi evaporado a vácuo para produzir o composto do título como um sólido incolor (3,7 g, rendimento quantitativo). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,90 (br s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,58 - 2,52 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 153 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 46

20 Ácido (3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-carboxílico
ácido (i-46)

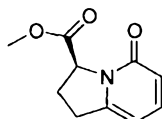


Etapa A: Éster metílico do ácido (3S,9S)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexa-hidroindolizino-3-carboxílico



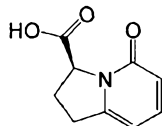
Este intermediário foi preparado de acordo com a
procedimentos encontrado na: Hanessian, S.; Sables, H.; Munro, A.; Therrien,
E. J. Org. Chem. 2003, 68, 7219 e Vaswani, R. G.; Chamberlin, R. J Org.
5 Chem. 2008, 73, 1661.

Etapa B: (3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-carboxilato
de metila



A uma solução agitada de 0,850 g (4,06 mmol) de éster
10 metílico do ácido (3S,9S)-5-oxo-1,2,3,5,6,8a-hexaidroindolizino-3-
carboxílico da etapa A acima em 50 ml de diclorometano foram adicionados
6,30 g (72,5 mmol) de óxido de magnésio (IV) e a mistura resultante foi
agitada por 12 horas em refluxo. A reação foi esfriada até a temperatura
ambiente, filtrada através de uma almofada de Celite® e o sólido foi depois
15 lavado com 100 ml de diclorometano. O filtrado foi evaporado até a secar a
vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo
com gradiente a 10 a 50 % de acetato de etila em hexanos para produzir o
composto do título como uma goma clara (0,47 g, 55 % de rendimento). LC-
MS: m/z (ES) 194 (MH)⁺.

20 Etapa C: ácido (3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-
carboxílico

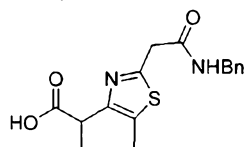


A uma solução agitada de 0,200 mg (1,00 mmol) de (3S)-5-
oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-carboxilato de metila da etapa B acima em 3
25 ml de THF foi adicionado 1,5 ml (1,5 mmol) de uma solução 1,0 M aquosa de

LiOH. A mistura resultante foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente depois extinta com 2,0 ml (2,0 mmol) de uma solução 1,0 M aquosa de cloreto de hidrogênio. Todos os voláteis foram evaporados a vácuo e a fase aquosa foi extraída com um mistura de IPA a 30 % em clorofórmio (3 x 5 ml). O extrato combinado foi lavado com salmoura, secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (0,17 g, 92 %). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 7,53 (dd, $J = 8,9, 7,1$ Hz, 1H), 6,38 - 6,35 (m, 2H), 5,11 (dd, $J = 9,7, 2,7$ Hz, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H). LC-MS: m/z (ES) 180 (MH) $^+$.

INTERMEDIÁRIO 47

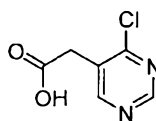
Ácido 2-(2-(Benzilamino)-2-oxoetil)-5,6-diidro-4H-ciclopentaditiazol-4-carboxílico (i-47)



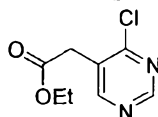
O composto do título foi preparado de acordo com a procedimento usado para o i-7 exceto que a 3-amino-N-benzil-3-tioxopanamida foi usada no lugar de tioacetamida. LC-MS: m/z (E/S) 317 (MH) $^+$.

INTERMEDIÁRIO 48

Ácido 4-cloro-5-pirimidinil acético (i-48)



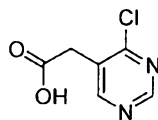
Etapa A: Etila (4-cloro-5-pirimidinil) acetato de



Este material foi sintetizado de acordo com a procedimento de

Zymalkowski e Reimann *et al.* Archiv. Der. Pharmazie 1966, 299, 362.

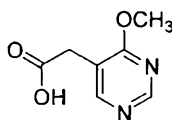
Etapa B: Ácido 4-cloro-5-pirimidinil acético



5 A uma solução de 0,6 g (3 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil) acetato de etila da etapa A acima em 0,5 ml de água e 1,5 ml de etanol foram adicionados 215 mg (5,11 mmol) de hidróxido de lítio hidratado. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas depois concentrada a vácuo para remover todos os voláteis. O resíduo foi diluído com 7 ml de cloreto de hidrogênio 2,0 M aquoso e depois concentrada a vácuo para
10 remover todos os voláteis para produzir o composto do título (0,43 g, 83 %). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 3,96 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 173 (MH) $^+$.

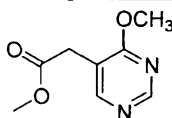
INTERMEDIÁRIO 49

Ácido 4-metóxi-5-pirimidinil acético (i-49)



15

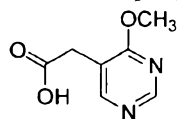
Etapa A: (4-metóxi-5-pirimidinil) acetato de metila



A uma solução de 0,250 g (1,25 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil) acetato de etila (ver i-48, Etapa A) em 10 ml de metanol absoluto
20 foi dissolvido 0,060 g (2,50 mmol) de metanol de sódio. A solução resultante foi aquecida sob condições de microonda a 120° C por 10 minutos. Todos os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi diluído com bicarbonato de sódio saturado e extraído com diclorometano (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de
25 magnésio, filtradas e evaporadas até a secura a vácuo para produzir o

composto do título como uma goma clara (0,21 g, 93 %). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH) $^+$.

Etapa B: ácido 4-metóxi-5-pirimidinil acético



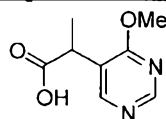
5

A uma solução agitada de 0,21 g (1,14 mmol) de (4-metóxi-5-pirimidinil) acetato de metila da etapa A acima em 0,5 ml de água e 1,5 ml de etanol foram adicionados 81 mg (1,9 mmol) de hidróxido de lítio hidratado. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas depois concentrada a vácuo para remover todos os voláteis. O resíduo foi diluído com 3 ml de cloreto de hidrogênio 2,0 M aquoso e depois concentrado a vácuo para remover todos os voláteis para produzir o composto do título como um sólido branco amarelo (191 mg, 90 %). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,57 (s, 2H). LC-MS: m/z (E/S) 169 (MH) $^+$.

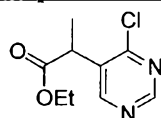
15

INTERMEDIÁRIO 50

Ácido 2-(4-metoxipirimidin-5-il)propanóico (i-50)



Etapa A: 2-(4-cloropirimidin-5-il)propanoato de etila



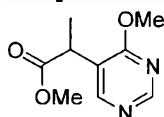
20

A uma solução agitada, esfriada a -78°C de 5,8 g (29 mmol) de (4-cloro-5-pirimidinil) acetato de etila (ver i-48, Etapa A) em 75 ml de THF anidro sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 15,2 ml (30,4 mmol) de uma solução 2,0 M de diisopropilamida de lítio em THF anidro. A mistura resultante foi agitada por 15 minutos depois 2,26 ml (36,1 mmol) de

25

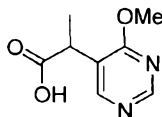
iodometano foram adicionados em 5 minutos. A mistura de reação foi agitada por 15 minutos, foi deixada aquecer até a -20°C em 45 minutos, depois aquecida até 0°C por 15 minutos. A mistura de reação foi depois extinta com um solução saturada de cloreto de amônio e extraído com 50 ml de diclorometano. A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com uma mistura de acetato de etila a 20 % em hexanos para produzir o composto do título (1,9 g, 31 %). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,88 (s 1H), 8,74 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 1,58 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H), 1,29 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 215 (MH) $^{+}$.

Etapa B: 2-(4-metoxipirimidin-5-il)propanoato de metila



A uma solução de 0,250 g (1,17 mmol) de 2-(4-cloropirimidin-5-il)propanoato de etila da etapa A acima em 5 ml de metanol absoluto foi dissolvido 0,054 g (2,34 mmol) de metal sódio. A solução resultante foi aquecida sob condições de microonda a 120°C por 10 minutos. Todos os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi diluído com bicarbonato de sódio saturado e extraído com diclorometano (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas até a secar a vácuo para produzir o composto do título como uma goma clara (0,21 g, 93 %). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,65 (s 1H), 8,36 (s, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,9 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 197 (MH) $^{+}$.

Etapa C: Ácido 2-(4-metoxipirimidin-5-il)propanóico

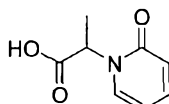


A uma solução agitada de 0,21 g (1,06 mmol) de 2-(4-metoxipirimidin-5-il)propanoato de metila da etapa B acima em 0,5 ml de

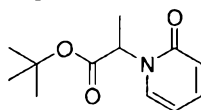
água e 1,5 ml de etanol foram adicionados 81 mg (1,9 mmol) de hidróxido de lítio hidratado. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas depois concentrada a vácuo para remover todos os voláteis. O resíduo foi diluído com 3 ml de cloreto de hidrogênio 2,0 N aquoso e depois concentrado a vácuo para remover todos os voláteis para produzir o composto do título como um sólido branco amarelo (70 mg, 36 %). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,67 (s 1H), 8,4 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,9 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 1,58 (d, $J = 7$ Hz, 3H). LC-MS: m/z (E/S) 183 (MH) $^+$.

INTERMEDIÁRIO 51

10 Ácido 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propanóico (i-51)

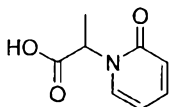


Etapa A: 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de terc-butila



A uma solução agitada de 9,5 g (0,10 mol) de 2-hidróxi-
 15 piridina em 250 ml de DMF foram adicionados 16,6 g (0,120 mol) de carbonato de potássio seguidos por 25,0 g (0,120 mol) de éster terc-butilico do ácido 2-bromopropiônico. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 7 horas depois diluída com 1 litro de água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 200 ml) e os orgânicos combinados foram
 20 lavados com água (2 x 100 ml), salmoura (100 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com 25 % acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como uma goma clara 16 g (72 %). LC-MS: m/z (ES) 224 (MH) $^+$

25 Etapa B: ácido 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propanóico

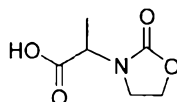


A uma suspensão agitada de 16,6 g (74,4 mmol) de 2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de terc-butila da etapa A acima em 10 ml de 1,4-dioxano anidro sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 150 ml de uma solução 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano. A solução
5 resultante foi agitada durante a noite na temperatura ambiente depois evaporada até a secura a vácuo para produzir o composto do título como um sólido branco (12,4 g, rendimento quantitativo). LC-MS: m/z (ES) 168 (MH)⁺

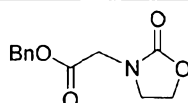
INTERMEDIÁRIO 52

Ácido 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanóico (i-52)

10

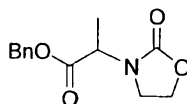


Etapa A: (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetato de benzila



A uma solução agitada de 1,0 g (6,9 mmol) de ácido (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il) acético em 10 ml de DMF anidro foi adicionado 1,0 g
15 (7,6 mmol) de carbonato de potássio seguido por 1,0 ml (8,3 mmol) de brometo de benzila. A mistura de reação foi agitada por 3 horas depois extinta com água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 25 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 10 ml), salmoura (10 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo. O resíduo
20 bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com 50 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como um sólido branco 0,50 g (31 %). LC-MS: m/z (ES) 236 (MH)⁺.

Etapa B: 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanoato de benzila

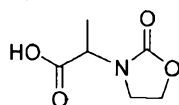


25

A uma solução agitada de 0,50 g (2,1 mmol) de (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)acetato de benzila da etapa A acima em 15 ml de THF anidro

a -78° C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1,2 ml (2,4 mmol) de uma solução 2,0 M de diisopropilamida de lítio em THF anidro. A solução amarela resultante foi agitada por 15 minutos a -78° C e depois 0,0360 g (2,55 mmol) de iodometano foi adicionado. A mistura resultante foi agitada por 2 horas com aquecimento gradual até a temperatura ambiente depois extinta com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com 40 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como uma goma clara 0,37 g (70 %). LC-MS: m/z (ES) 250 (MH)⁺.

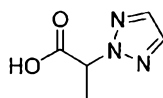
Etapa C: Ácido 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanóico



Um frasco de fundo redondo de 25 ml sob uma atmosfera de nitrogênio foi carregado com 0,030 g (0,028 mmol) de 10 por cento em peso paládio em carbono ativado e umedecido com 2 ml de etanol. Em seguida, uma solução de 0,37 g (1,5 mmol) de 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propanoato de benzila da etapa B acima em 10 ml de etanol foram adicionados e a mistura colocada sob 1 atmosfera de hidrogênio. A reação foi agitada por 3 horas depois filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada foi lavada com 20 ml de etanol e o filtrado foi evaporado a vácuo para produzir o composto do título como um sólido incolor (0,24 g, rendimento quantitativo). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 4,60 - 4,30 (m, 3H), 3,80 - 3,60 (m, 2H), 1,45 (d, J = 3,5, 3H). LC-MS: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 53

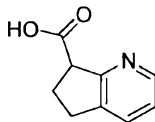
Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)propanóico (i-53)



O Intermediário 53 foi preparado a partir do ácido 2H-1,2,3-triazol-2-ilacético usando um procedimento análogo a aquele usado para preparar i-51. LC-MS: m/z (ES) 142,2 (MH)⁺. 142,2

5 INTERMEDIÁRIO 54

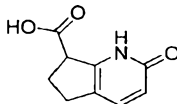
Ácido 6,7-Diidro-5H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxílico, sal do ácido trifluoroacético (i-54)



A uma solução esfriada (0° C) de 16 ml (25 mmol) de uma
 10 solução 1,6 M de n-butil lítio em hexano foram adicionados 3,9 ml (25 mmol)
 de N, N, N', N'-tetrametiletilenodiamina seguida por uma solução de 3,0 ml
 (25 mmol) de 2,3-ciclopentenopiridina em 5 ml de tetraidrofurano anidro. A
 mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente em 15
 minutos e depois gás de dióxido de carbono anidro foi borbulhado através da
 15 mistura de reação por 1 hora. O precipitado sólido foi em seguida filtrado e o
 sólido bruto purificado pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18;
 gradiente de 0 a 40 % de ácido trifluoroacético a 0,01 % em acetonitrila/ácido
 trifluoroacético a 0,01 % em água) para dar o composto do título como um
 sólido amarelo (2,0 g, 50 %). LC-MS: m/z (ES) 164,1 (MH)⁺.

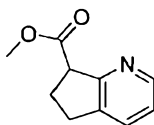
20 INTERMEDIÁRIO 55

Ácido 2-oxo-2,5,6,7-tetraidro-1H-ciclopenta[b]piperidino-7-carboxílico (i-55)



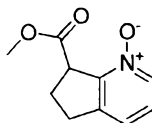
Etapa A: 6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxilato de

25 metila



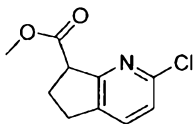
A uma solução de 1,0 g (6,1 mmol) do Intermediário 54 em uma mistura de 10 ml de metanol e 10 ml de éter dietílico a 0° C sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 9,0 ml (18 mmol) de uma solução
 5 2,0 M de (trimetilsilil)diazometano em éter dietílico. Depois de agitar por 5 minutos a reação foi extinta com 2 ml de ácido acético glacial. Todos os voláteis foram evaporados a vácuo e o resíduo foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com 50 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título como uma goma amarela (1,0 g,
 10 92 %). LC-MS: m/z (ES) 177,1 (MH)⁺.

Etapa B: 6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxilato de metila 1-óxido



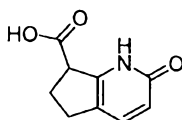
A uma solução esfriada (0° C) de 1,53 g (8,47 mmol) de 6,7-
 15 diidro-5H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxilato de metila da etapa A acima em 30 ml de diclorometano foi adicionado 1,61 g (9,31 mmol) de m-CPBA. A solução foi deixada agitar por 1 hora e depois extinta com 50 ml de uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano (3 x 50 ml). Os extratos
 20 orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados a vácuo para produzir o composto do título como um sólido marrom claro que foi usado sem purificação. LC-MS: m/z (E/S) 194,2 (MH)⁺.

Etapa C: 2-cloro-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxilato de metila
 25

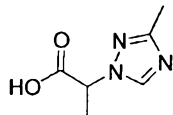


A uma solução esfriada (0° C) de 0,21 ml (2,28 mmol) de oxiclureto de fósforo em 0,2 ml de DMF anidro foi adicionada uma solução de 1,1 g (5,69 mmol) de 6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxilato de metila 1-óxido da etapa B acima em 15 ml de clorofórmio às gotas em 10 minutos. A solução resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e depois refluxada por 4 horas. A mistura foi esfriada e vertida em 30 ml de água fria. A solução aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 30 ml) seguida por uma extração única com 30 ml de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas a vácuo. O resíduo marrom resultante foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com 50 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título como um sólido marrom claro (0,30 g, 25 %). LC-MS: m/z (E/S) 212,0 (MH)⁺.

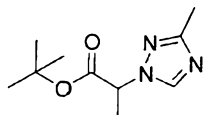
15 Etapa D: ácido 2-oxo-2,5,6,7-tetraidro-1H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxílico



A uma mistura de 15 ml de tetraidrofurano, metanol e uma solução 1,0 N aquosa de LiOH em uma razão 3:1:1 foi adicionado 0,242 g (1,14 mmol) de 2-cloro-6,7-diidro-5H-ciclopenta[b]piridino-7-carboxilato de metila da etapa C acima. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi evaporada a vácuo e o resíduo marrom claro resultante foi purificado pela HPLC de fase reversa (coluna YMC Pack Pro C18, 100 x 20 mm I.D., gradiente a 60 % de ácido trifluoroacético a 0,01 % em acetonitrila/ácido trifluoroacético a 0,01% em água) para dar o composto do título como um óleo marrom (184 mg, 90 %). LC-MS: m/z (E/S)

180,0 (MH)⁺.INTERMEDIÁRIO 56Ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanóico (i-56)

5 Etapa A: 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de terc-butila

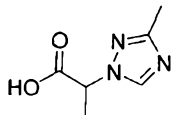


A uma solução de 3-metil-1H-1,2,4-triazol (7,3 g, 88 mmol) em DMF (75 ml) foi adicionado K₂CO₃ (60,7 g, 439 mmol) e éster terc-butílico do ácido 2-bromopropiônico (14,6 ml, 88 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc (500 ml), lavada com água (x 3) depois a salmoura. Secada em MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica, eluindo com EtOAc/isoexano (20 a 100 %) para dar 13 g do produto

10 bruto como uma mistura 3:1 de regioisômeros. A mistura foi purificada pela Chiralcel OD com um gradiente de 4 % a 30 % de IPA/Heptano. Depois que os dois primeiros picos foram separados com coluna de Chiralcel OD isocraticamente eluindo com 4 % de IPA/Heptano. O segundo pico foi

15 coletado como o estereoisômero (R ou S) único desejado do éster terc-butílico do ácido (2-(3-metil-1H-1,2,4- triazol-1-il)propanóico) (3,5 g, 19 %). ¹H-

20 RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1 H), 4,90 (q, J = 7 Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,72 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,40 (s, 9 H). ESI-MS calculado para C₁₀H₁₇N₃O₂: Massa Exata: 211,13; Encontrado 156,05 (-tBu).

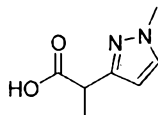
Etapa B: ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanóico

25

2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de terc-butila (1,0 g, 4,7 mmol) foi dissolvido em HCl 4 M em dioxano (100 ml) e agitado na temperatura ambiente durante a noite. O produto foi concentrado sob pressão reduzida e secado sob alto vácuo para dar (R ou S) 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanoato de terc-butila como o sal de HCl (850 mg). ESI-MS calculado para $C_6H_9N_3O_2$: Massa Exata: 155,07; Encontrado 156,05.

INTERMEDIÁRIO 57

Ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanóico (i-57)



Etapa A: propiolato de benzila

A uma solução de 17,0 g (233 mmol) de ácido propiônico em 600 ml de DMF anidro foram adicionados 39,9 g (233 mmol) de brometo de benzila seguidos pela adição às porções de 76,0 g (233 mmol) de Cs_2CO_3 . Depois de agitar na temperatura ambiente por 24 horas, a reação foi extinta com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio e extraída com EtOAc (3 x 200 ml). Os extratos combinados foram lavados com água depois salmoura e secados em sulfato de sódio anidro. A mistura foi depois filtrada através de uma almofada de gel de sílica lavada com hexanos e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida para produzir um produto bruto. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 0 a 20 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título como um óleo incolor (13,8 g, 35 %). ^1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,41 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 2,92 (s, 1H).

Etapa B: 2-(tributilestanil)acrilato de benzila

A uma solução de 6,42 g (40,1 mmol) de propionato de benzila da etapa A acima em 25 ml de THF anidro foi adicionado 0,93 g (0,80 mmol) de tetracis(trifenilfosfina)paládio (0) seguido por uma solução de 12,6 g (42,1 mmol) de hidreto de tributilestanho em 25 ml de THF anidro em 15 minutos.

Depois de agitar na temperatura ambiente durante a noite o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi filtrado através de uma almofada de Celite[®] que foi depois lavado com hexanos. O filtrado foi concentrado a vácuo e o produto bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente 0 a 15 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título como um óleo incolor (13 g, 73 %). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,39 (m, 5H), 6,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,30 (m, 6H), 0,96 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 9H).

10 Etapa C: 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilato de benzila

A uma solução de 0,30 g (1,4 mmol) de 3-iodo-1-metil-1H-pirazol em 3 ml de THF anidro foi adicionada uma solução de 0,82 g (1,8 mmol) de 2-(tributilestanil)acrilato de benzila da etapa B acima em 1 ml de THF anidro, 0,18 g (0,15 mmol) de tetracis(trifenilfosfina)-paládio (0) e 0,14 g (1,4 mmol) cloreto de cobre (I). A mistura de reação foi aquecida até 55° C por 12 horas, esfriada e evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 10 ml de uma mistura 1:1 de hexano e EtOAc depois filtrado através de uma almofada de Celite[®]. A almofada foi lavada com 15 ml de uma mistura 1:1 de hexano e EtOAc e os filtrados combinados foram evaporados até a secura. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 0 a 80 % de EtOAc em hexanos para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,23 g, 66 %). LC-MS: m/z (ES) 265 (M + Na)⁺.

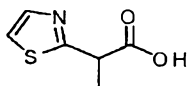
20 Etapa D: Ácido 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propanóico

25 Ao 0,10 mg (0,093 mmol) de paládio a 10 % em carbono foi adicionada uma solução de (0,23 g, 0,93 mmol) de 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilato de benzila preparada em Etapa C acima em 6 ml de metanol. A suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atmosfera) durante a noite. O resíduo foi filtrado através de uma almofada de

Celite® e a almofada foi lavada com metanol frio. Os filtrados combinados foram evaporados sob pressão reduzida para produzir o composto do título como uma goma branca amarelada (0,11 g, 76 %). LC-MS: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

5 INTERMEDIÁRIO 58

Ácido 2-(1,3-tiazol-2-il)propanóico (i-58)



Etapa A: 2-(1,3-tiazol-2-il)propanoato de etila

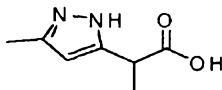
2-(1,3-tiazol-2-il)propanoato de etila foi preparado de acordo com a procedimento esboçado na: Dondoni, A.; Dall'Occo, T.; Giancarlo, F.; Fogagnolo, M.; Medici, A. Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3633-3636.

Etapa B: ácido 2-(1,3-tiazol-2-il)propanóico

A uma solução de 0,26 g (1,5 mmol) de 2-(1,3-tiazol-2-il)propanoato de etila etapa A acima em 15 ml do metanol foram adicionados 3,0 ml (15 mmol) de uma solução aquosa 5,0 M de hidróxido de sódio. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi evaporada a vácuo para remover o metanol e a fase aquosa foi acidificada com uma solução 2 N de ácido clorídrico até que um pH de 4 fosse obtido. A solução aquosa foi purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 25 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ ácido trifluoroacético a 0,1 % em água). As frações puras foram liofilizadas durante a noite para produzir o composto do título como um sólido branco (0,17 g, 71 %). LC-MS: m/z (ES) 158 (MH)⁺.

20 INTERMEDIÁRIO 59

Ácido 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)propanóico (i-59)



Etapa A: 2-metil-3,5-dioxoexanoato de etila

2-metil-3,5-dioxoexanoato de etila foi preparado de acordo com a procedimento esboçado na: Solladie, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. Eur. J. Org. Chem., 1999, 2309 - 2314.

Etapa B: 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)propanoato de etila

5 A uma solução de 18,6 g (100 mmol) de 2-metil-3,5-dioxoexanoato de etila da etapa A acima em 200 ml de THF e 50 ml de água foram adicionados 3,45 ml (110 mmol) de hidrazina anidra. A mistura da reação bifásica foi agitada na temperatura ambiente durante a noite depois evaporada até a secura a vácuo. O resíduo amarelo bruto foi dissolvido em uma mistura
10 de acetato de etila e água e fluxado através um tampão de gel de sílica de 50 g. O filtrado foi depois evaporado até a secura a vácuo e o resíduo purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 0 a 100 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título como um óleo amarelo (1,89 g, 10 %). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,26 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,81 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,51 (d, J =
15 7,3 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 183 (MH)⁺.

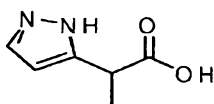
Etapa C: Ácido 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)propanóico

A uma solução de 1,24 g (6,8 mmol) de 2-(3-metil-1H-pirazol-5-il)propanoato de etila da etapa B acima em 20 ml de metanol e 5 ml de
20 água foi adicionado 1,5 ml (7,5 mmol) de uma solução aquoso 5,0 M de hidróxido de sódio. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 2,5 horas e depois evaporada a vácuo para remover o metanol. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 75 ml) depois acidificada com uma solução 2 N de ácido clorídrico até que um pH de 4 fosse obtido. A
25 solução aquosa foi extraída com acetato de etila (5 x 50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas para produzir o composto do título como uma goma amarela (0,80 g, 76 %). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 10,23 (br s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,87 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,3 Hz, 3H). LC-

MS: m/z (ES) 155 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 60

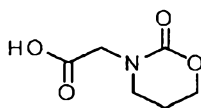
Ácido 2-(1H-Pirazol-5-il)propanóico (i-60)



O Intermediário 60 foi preparado a partir de formiato de etila
5 comercialmente disponível e 2-metil-3-oxobutanoato de etila usando um
procedimento análogo a aquele usado para preparar o Intermediário 59. ¹H
RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,50 (s, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,95 (q,
J = 7,3 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 141 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 61

Ácido (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il) acético (i-61)



Etapa A: 1,3-Oxazinan-2-ona

A uma solução de 4,75 g (29,3 mmol) de 1,1'-carbonil-
diimidazol em 260 ml de diclorometano anidro foram adicionados 4,6 ml (27
mmol) de DIEA seguidos por 2,00 g (27 mmol) de 3-aminopropan-1-ol. A
15 mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e
depois extinta com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio. As
camadas foram separadas e a fase orgânica extraída com diclorometano (2 x
30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,
secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas a vácuo. O resíduo
20 bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um
gradiente de 5 a 15 % de metanol em acetato de etila para produzir o
composto do título como uma goma clara (0,20 g, 7,6 %). ¹H RMN (500
MHz, CDCl₃) δ: 6,12 (br s, 1H), 4,29 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,36 (td, J = 6,2, 2,3
Hz, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 2H).

Etapa B: (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acetato de metila

Uma solução de 0,20 g (2,0 mmol) de 1,3-oxazinan-2-ona da etapa A acima em 2 ml de DMF anidro foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 10 ml que contém 0,13 g (3,2 mmol) de uma suspensão de hidreto de sódio a 60 % em óleo mineral sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois agitar por 10 minutos 0,37 g (2,4 mmol) de bromoacetato de metila foi adicionado em uma porção e a mistura de reação foi deixada agitar durante a noite. A mistura de reação foi depois extinta com 5 ml de uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio e depois diluída com 20 ml de água. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 3 ml), salmoura (1 x 3 ml) e secados em sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada, evaporada e purificada pela cromatografia de gel de sílica eluindo com uma mistura de metanol a 5 % em acetato de etila para produzir o composto do título como um óleo claro (0,068 g, 20 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,36 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 2H). LC-MS: m/z (ES) 174 (MH)⁺.

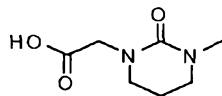
Etapa C: ácido (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acético

A uma solução de 0,068 g (0,39 mmol) de (2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)acetato de metila da etapa B acima em 6 ml de THF e 2 ml de água e 2 ml de metanol foi adicionado 0,60 ml (1,2 mmol) de uma solução aquoso 2,0 M de hidróxido de sódio. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas e depois evaporada a vácuo para remover o metanol e THF. A fase aquosa foi acidificada com uma solução 2 N de ácido clorídrico até que um pH de 2 fosse obtido e depois extraída com uma mistura de álcool isopropílico a 30 % em clorofórmio (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (0,06 g, 99 %). ¹H RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ: 4,32 (t, J = 5,4 Hz,

2H), 4,03 (s, 2H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,10 - 2,05 (m, 2H). LC-MS: m/z (ES) 160 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 62

Ácido (3-metil-2-oxotetraidropirimidin-1(2H)-il) acético (i-62)



5

Etapa A: 1-Metiltetraidropirimidin-2(1H)-ona

A uma solução de 10,1 g (62,4 mmol) de 1,1'-carbonil-diimidazol em 113 ml de diclorometano anidro foram adicionados 10,0 ml (56,7 mmol) de DIEA seguidos por 5,00 g (56,7 mmol) de N-metil-propano-1,3-diamina. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois extinta com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio. As camadas foram separadas e a fase orgânica extraída com diclorometano (2 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 5 a 15 % de metanol em acetato de etila para produzir o composto do título como uma goma clara (0,700 g, 10,0 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,69 (br s, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 3,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,96 - 1,92 (m, 2H).

10

15

20

Etapa B: (3-metil-2-oxotetraidropirimidin-1(2H)-il)acetato de

20 terc-butila

Uma solução de 0,30 g (2,6 mmol) de 1-metiltetraidropirimidin-2(1H)-ona da etapa A acima em 5 ml de DMF anidro foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 10 ml que contém 0,16 g (4,2 mmol) de uma suspensão de hidreto de sódio 60 % em óleo mineral sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de agitar por 10 minutos 0,62 g (3,2 mmol) de bromoacetato de terc-butila foi adicionado em uma porção e a mistura de reação foi deixada agitar durante a noite. A mistura de reação foi depois

25

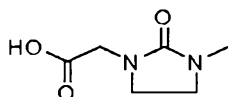
extinta com 5 ml de uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio e depois diluída com 20 ml de água. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml) e os orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 3 ml), salmoura (1 x 3 ml) e secados em sulfato de magnésio. A
 5 mistura foi filtrada, evaporada e purificada pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 0 a 5 % de metanol em acetato de etila para produzir o composto do título como um óleo claro (0,090 g, 15 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 3,88 (s, 2H), 3,23 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,94 - 1,89 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 229
 10 (MH)⁺.

Etapas C: Ácido (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il) acético

A uma solução de 0,090 g (0,39 mmol) de (3-metil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)acetato de terc-butila da etapa B acima em 4
 15 ml de diclorometano anidro foi adicionado 1 ml de TFA. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 6 horas depois evaporada até a secura a vácuo para produzir o composto do título como uma goma branca amarelada (0,68 g, 99 %). LC-MS: m/z (ES) 173 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 63

20 Ácido (3-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il) acético (i-63)

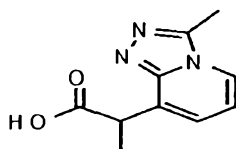


O ácido (3-Metil-2-oxoimidazolidin-1-il)acético foi preparado a partir de N-metiletano-1,2-diamina comercialmente disponível usando um procedimento análogo a aquele usado para preparar o Intermediário 62. ¹H
 25 RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,39 - 3,59 (m, 2H), 2,80 (s, 3H). LC-MS: m/z (ES) 159 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 64

Ácido 2-(3-Metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propanóico

(i-64)

Etapa A: N-(3-bromopiridin-2-il)acetoidrazida

A uma solução de 0,800 g (3,38 mmol) de 2,3-dibromopiridina em 10 ml de 1,4-dioxano anidro foi adicionado 0,325 g (10,1 mmol) de hidrazina anidra e a mistura resultante foi aquecida até 85° C por 8 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente depois evaporada até a secura a vácuo. O resíduo bruto foi dissolvido em diclorometano anidro e esfriada até -78° C em um banho de gelo seco acetona sob uma atmosfera de nitrogênio. Em seguida, 1,0 ml (6,8 mmol) de trietilamina foi adicionado seguido por 0,210 g (2,72 mmol) de cloreto de acetila. A mistura resultante foi deixada aquecer até a temperatura ambiente em 20 min depois todos os voláteis foram removidos a vácuo. O resíduo foi colocado em suspensão em 20 ml de água e extraído com acetato de etila (3 x 10 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados para produzir o composto do título (0,18 g, 23 %). LC-MS: m/z (ES) 230, 232 (MH)⁺ e 188, 190 (MH-COCH₃)⁺.

Etapa B: 8-Bromo-3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

A uma solução de 0,17 g (0,74 mmol) de N-(3-bromopiridin-2-il)acetoidrazida da etapa A acima em 40 ml de tolueno anidro foi adicionado 3 ml de ácido acético glacial e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 20 h utilizando um sifão de Dean-Stark. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente depois evaporada até a secura a vácuo para produzir o composto do título (0,13 g, 84 %) LC-MS: m/z (ES) 212, 214 (MH)⁺.

Etapa C: 2-(3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)acrilato de benzila

A uma solução de 0,13 g (0,61 mmol) de 8-bromo-3-

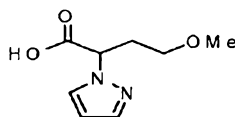
metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina da etapa B acima em 4 ml de THF anidro foi adicionada uma solução de 0,36 g (0,80 mmol) de 2-(tributilestanil)acrilato de benzila (ver Intermediário 62, Etapa B) em 1 ml de THF anidro, 0,11 g (0,09 mmol) de tetracis(trifenilfosfino) paládio(0) e 0,067 g (0,67 mmol) de cloreto de cobre (I). A mistura de reação foi aquecida até 60° C por 6 horas, esfriada e filtrada através de uma almofada de Celite®. A almofada foi lavada com 15 ml de um diclorometano e os filtrados combinados foram evaporados até a secura. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 0 a 6 % de metanol em acetato de etila para produzir o composto do título (0,13 g, 73 %). LC-MS: m/z (ES) 294 (MH)⁺.

Etapa D: Ácido 2-(3-Metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)propanóico

A 0,040 g (0,038 mmol) de paládio a 10 % em carbono foi adicionada uma solução de (0,080 g, 0,27 mmol) de 2-(3-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-8-il)acrilato de benzila preparada na Etapa C acima em 4 ml de metanol. A suspensão resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (1 atmosfera) por 6 horas. O resíduo foi filtrado através de uma almofada de Celite® e a almofada foi lavada com metanol frio. Os filtrados combinados foram evaporados sob pressão reduzida para dar o composto do título (0,043 g, 77 %). LC-MS: m/z (ES) 206 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 65

Ácido 4-Metóxi-2-(1H-pirazol-1-il)butanóico (i-65)



Etapa A: 4-metóxi-2-(1H-pirazol-1-il)butanoato de metila

A uma solução agitada, esfriada (-78° C) de 1,32 g (10,0 mmol) de 4-metoxibutanoato de metila em 15 ml de THF anidro sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 10,5 ml (10,5 mmol) de uma solução 1

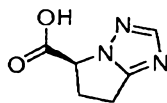
M de LiHMDS em tetraidrofurano. A mistura resultante foi agitada por 1 h, depois 1,09 g (10 mmol) de clorotrimetilsilano foi adicionado. Depois de agitar por 20 min, 1,78 g (10,0 mmol) de N-bromossuccinimida sólido foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 horas a -78°C , depois lentamente aquecida até a temperatura ambiente em 40 minutos. A reação foi extinta com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio e depois a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até a secar a vácuo. O resíduo bruto foi dissolvido em 15 ml de DMF e 5,5 g (40 mmol) de carbonato de potássio seguida por 3,4 g (50 mmol) de 1H-pirazol foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida até 80°C por 40 min, depois esfriada até a temperatura ambiente. A reação foi diluída com 75 ml de água e extraída com acetato de etila (3 x 50 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secar a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 75 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ácido trifluoroacético a 0,1 % em água) para produzir o composto do título (0,26 g, 13 %). LC-MS: m/z (ES) 199 (MH)⁺.

20 Etapa B: Ácido 4-Metóxi-2-(1H-pirazol-1-il)butanóico

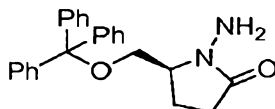
A uma solução agitada de 0,045 g (0,23 mmol) de 4-metóxi-2-(1H-pirazol-1-il)butanoato de metila da etapa A acima em 2 ml do metanol foi adicionada uma solução de 0,032 g (0,57 mmol) de hidróxido de potássio em 0,5 ml de água. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 h depois acidificada com uma solução 2 N de ácido clorídrico até que um pH de 4 foi obtido. A mistura foi evaporada para remover todos os voláteis depois extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secar para produzir o composto do título (0,040 g, 95 %). LC-MS: m/z (ES) 185

(MH)⁺.INTERMEDIÁRIO 66

Ácido (5S)-6,7-Diidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-5-carboxílico (i-66)

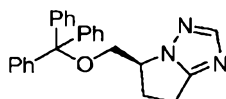


5

Etapa A: (5S)-1-Amino-5-[(tritolóxi)metil]pirrolidin-2-ona

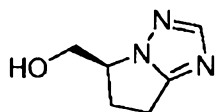
A uma solução esfriada (0° C) de 0,550 g (1,54 mmol) de (S)-tritolhidroximetilpirrolidinona em 10 ml de 1,2-dimetoxietano sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 0,123 g (3,08 mmol) de uma suspensão de hidreto de sódio a 60 % em óleo mineral. Depois de agitar por 30 min, uma solução de 0,828 g (3,85 mmol) de 2-[(aminoóxi)sulfonil]-1,3,5-trimetilbenzeno em 5 ml de éter dietílico foi adicionado em pequenas porções em 30 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite depois filtrada. O filtrando foi lavado com éter dietílico e o filtrado foi lavado sucessivamente com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio e salmoura. A camada orgânica foi depois secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada a vácuo para produzir o composto do título como um sólido incolor. O sólido está contaminado com óleo mineral do hidreto de sódio e pesou 0,6 g (rendimento quantitativo). LC-MS: m/z (ES) 395 (M + Na)⁺.

20

Etapa B: (5S)-5-[(Tritilóxi)metil]-6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4] triazol

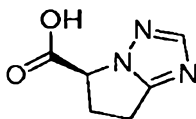
A uma solução agitada de 0,540 g (1,45 mmol) de (5S)-1-amino-5-[(tritolóxi)metil]pirrolidin-2-ona da etapa A acima em 5 ml de DMF anidro foi adicionado 0,327 g (7,25 mmol) de formamida seguida por 0,050 g (0,36 mmol) de cloreto de zinco(II). A mistura resultante foi aquecida até 160° C por 48 horas, esfriada até a temperatura ambiente e diluída com 25 ml de acetato de etila. A solução foi lavada sequencialmente com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, água e depois salmoura e a camada orgânica secada em sulfato de magnésio. A mistura foi depois filtrada, evaporada até a secura a vácuo e purificada pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um gradiente de 0 a 100 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título (0,27 g, 49 %). LC-MS: m/z (ES) 382 (MH)⁺.

Etapa C: (5S)-6,7-Diidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-ilmetanol



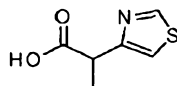
O produto da etapa B acima, 0,27 g (0,71 mmol) de (5S)-5-[(tritolóxi)metil]-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol, foi dissolvido em 35 ml de uma solução 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano anidro. A mistura de reação foi agitada por 10 min, extinta com 20 ml de metanol, depois evaporada até a secura a vácuo. O resíduo foi purificado pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 90 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ácido trifluoroacético a 0,1 % em água) para produzir o composto do título (0,050 g, 50 %). LC-MS: m/z (ES) 140 (MH)⁺.

Etapa D: Ácido ((5S)-6,7-Diidro-5H-pirrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-carboxílico



A uma solução agitada de 0,025 g (0,18 mmol) de (5S)-6,7-diidro-5H-pirrolol[1,2-b][1,2,4]triazol-5-ilmetanol da etapa C acima em 1 ml de um tampão de fosfato aquoso no pH 6,7 e 1 ml de acetonitrila foi adicionado 0,0020 g (0,013 mmol) de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxila, 0,033 g (0,36 mmol) de clorito de sódio (33 mg, 0,36 mmol) e 0,0044 ml (0,0036 mmol) de hipoclorito de sódio. A mistura resultante foi agitada a 35° C por 72 h, depois concentrada até a secar a vácuo. O resíduo foi dissolvido em 1 ml (4 mmol) de uma solução 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano anidro e concentrada a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 70 % de ácido trifluoroacético a 0,1 % em acetonitrila/ ácido trifluoroacético a 0,1 % em água) para produzir o composto do título como o sal de TFA. O produto foi depois dissolvido em 1 ml (4 mmol) de uma solução 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano anidro e concentrada a vácuo para produzir o composto do título como o sal de cloreto de hidrogênio. LC-MS: m/z (ES) 154 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 67 Ácido 2-(1,3-Tiazol-4-il)propanóico (i-67)



Etapa A: 2-(1,3-tiazol-4-il)propanoato de etila

A uma solução esfriada (0° C) de 43,3 g (300 mmol) de 2-metilacetoaceato de etila em 270 ml de clorofórmio foi adicionada uma solução de 15,5 ml (300 mmol) de bromo em 30 ml de clorofórmio às gotas em 30 minutos. Depois da adição completa a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante a noite. Ar foi borbulhado através da mistura de reação por 70 min, depois a solução foi secada em sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar 66,0 g (99,0 %) de um óleo laranja claro. A uma mistura esfriada (0° C) de 40,0 g (180 mmol) deste intermediário e 10,7 ml (269 mmol) de formamida em 400 ml de 1,4-dioxano anidro foram

adicionados 15,0 g (67,2 mmol) de pentassulfeto de fósforo. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1,5 hora, depois aquecida a 93° C por 2,5 h. Depois de esfriar até a temperatura ambiente durante a noite todos os voláteis foram removidos a vácuo e o resíduo foi basificado pela

5 adição de uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 300 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio, água, salmoura e depois secada em sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada, evaporada e o resíduo purificado pela MPLC (Biotage Horizon 2x

10 FLASH 65i) eluente: 100 % hexanos (450 ml), depois um gradiente que aumenta de 100 % de hexanos para 25 % de EtOAc em hexanos (2400 ml), depois 25 % de EtOAc em hexanos (1200 ml) para produzir o composto do título como um óleo laranja (20,0 g, 60,0 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 (t, J = 7,1, 3H), 1,58 (d, J = 7,3, 3H), 4,05 (q, J = 7,3, 1H), 4,17 (m, 2H),

15 7,18 (d, J = 1,3, 1H), 8,76 (d, J = 1,6, 1H).

Etapa B: Ácido 2-(1,3-Tiazol-4-il)propanóico

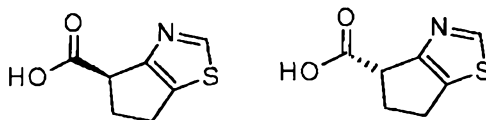
Uma solução de 5,0 g (27 mmol) de 2-(1,3-tiazol-4-il)propanoato de etila da etapa A acima em 25 ml do metanol foi adicionada às gotas a uma mistura de 6,6 ml (33 mmol) de uma solução 5 N aquosa de

20 NaOH, água (16 ml) e metanol (30 ml). Depois que a adição foi completada a mistura foi agitada por 2 horas. O metanol foi removido pela evaporação e o pH do aquoso remanescente foi ajustado a ~ 2,5 com uma solução concentrada de cloreto de hidrogênio. A mistura foi saturada com cloreto de sódio sólido e extraída com EtOAc (3 x 100 ml). As camadas orgânicas

25 combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio e tratadas com carvão vegetal ativado durante a noite. A mistura foi filtrada e evaporada para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado 4,0 g (95 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,63 (d, J = 7,3, 3H), 4,11 (q, J = 7,3), 7,25 (d, J = 1,8, 1H), 8,88 (d, J = 1,8, 1H), 10,25 (br s, 1H).

INTERMEDIÁRIOS 68 e 69

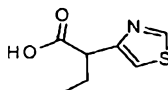
Ácido (4R)-5,6-Diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-68) e ácido (4S)-5,6-diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico (i-69)



5 Os intermediários 68 e 69 foram preparados a partir de 2-oxociclopentano carboxilato de etila usando um procedimento análogo a aquele usado para preparar o Intermediário 47. Os dois enantiômeros foram separados por SFC CO₂ S usando uma coluna AD-H de MeOH 10 % / CO₂ 90 %, 2,1 ml/min 100 bar 40° C. O primeiro enantiômero a eluir, o ácido (4S)-
10 5,6-diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico, foi designado como Intermediário 68 (i-68) e o segundo enantiômero a eluir, o ácido (4R)-5,6-Diidro-4H-ciclopenta[d][1,3]tiazol-4-carboxílico, foi designado como Intermediário 69 (i-69). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2,59 - 2,68 (m, 1H), 2,71 - 2,79 (m, 1H), 2,83 - 2,90 (m, 1H), 2,92 - 3,00 (m, 1H), 3,86 (m, 1H),
15 8,82 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

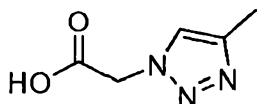
INTERMEDIÁRIO 70

Ácido 2-(1,3-Tiazol-4-il)butanóico (i-70)



Ácido 2-(1,3-Tiazol-4-il)butanóico foi preparado a partir do ácido 1,3-tiazol-4-ilacético comercialmente disponível e iodeto de etila
20 usando um procedimento análogo a aquele usado para preparar o Intermediário 26. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (t, J = 7,3, 3H), 1,25 (t, J = 7,3, 3H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 1H), 3,88 (t, J = 7,6, 1H), 4,15 - 4,23 (m, 2H), 7,22 (d, J=1,8, 1H), 8,77 (d, J=1,8, 1H).

INTERMEDIÁRIO 71

Ácido 4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il acético (i-71)Etapa A: [4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] acetato de etila

A uma solução de 2,0 g (18 mmol) de 1-(trimetilsilil)-1-*proyne* em tolueno (20 ml) foram adicionados 2,3 g (18 mmol) de azido-acetato de etila. A mistura de reação foi aquecida a 120° C durante a noite depois esfriada até a temperatura ambiente. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com um gradiente de 5 a 25 % de acetona em hexanos para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,77 g, 18 %).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 5,01 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,22 (m, 3H), 0,295 (s, 9H).

Etapa B: [4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il] acetato de etila

A uma solução de 0,77 g (3,2 mmol) de [4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il] acetato de etila da etapa A acima em 2 ml de THF foi adicionado 1,3 ml (32 mmol) de uma solução de ácido fluorídrico a 50 % em água. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 3 h e depois evaporada até a secura a vácuo. Em seguida, 5 ml de uma solução a 2,0 N de amônia em metanol foram adicionados e depois a mistura foi mais uma vez evaporada até a secura a vácuo. A mistura foi dissolvida em diclorometano, filtrada e depois evaporada a vácuo para produzir o composto do título como uma goma clara (0,51 g, 93 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,5 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,30 (m, 3H).

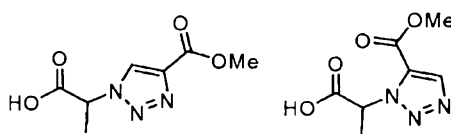
Etapa C: Ácido [4-Metil-1H-1,2,3-triazol-1-il] acético

A uma solução de 0,51 g (3,0 mmol) de [4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il] acetato de etila da etapa B acima em tetraidrofurano (10 ml), metanol (6 ml) foram adicionados 6 ml (6 mmol) de uma solução aquoso 1,0

M de hidróxido de lítio. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi neutralizada com 8 ml de uma solução 2 N de ácido clorídrico que foi depois evaporada para remover todos os voláteis. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura para produzir o composto do título como um sólido branco (0,40 g, 95 %). LC/MS 142 (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 72: Ácido 2-[4-(Metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanóico (i-72) e

INTERMEDIÁRIO 73: Ácido 2-[5-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanóico (i-73)



Etapa A: 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila e 1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila.

A uma solução de 1,87 g (22,3 mmol) de prop-2-inoato de metila em 40 ml de tolueno foi adicionado 1,9 g (11 mmol) de 2-azidopropanato de terc-butila. A mistura de reação foi aquecida a 100° C por 3 h depois esfriada até a temperatura ambiente. Todos os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com um gradiente de 5 a 25 % de acetona em hexanos para produzir os compostos do título.

1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metila (Rf mais baixo) (1,4 g, 50 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,30 (s, 1H), 5,46 - 5,41 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,47 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 256 (MH)⁺.

1-(2-terc-butoxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-5-

carboxilato de metila (Rf mais alto) (0,45 g, 16 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,15 (s, 1H), 5,77 - 5,72 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,41 (s, 9H). LC-MS: m/z (ES) 256 (MH) $^+$.

5 Etapa B (i-72): Ácido 2-[4-(Metoxycarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanóico

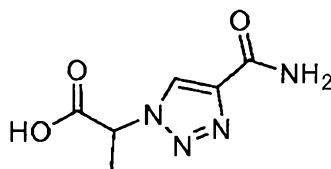
A uma solução agitada de 0,55 g (2,2 mmol) de 1-(2-terc-butóxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-P4-carboxilato de metila da etapa A acima em 3 ml de anidro 1,4-dioxano foram adicionados 2,7 ml (11 mmol) de uma solução 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano. A mistura
10 resultante foi agitada por 1 h e depois evaporada até a secura para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (0,40 g, 93 %). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 8,67 (s, 1H), 5,60 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 200 (MH) $^+$.

15 Etapa B (i-73): Ácido 2-[5-(Metoxycarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanóico

A uma solução agitada de 0,40 g (1,6 mmol) de 1-(2-terc-butóxi-1-metil-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de metila da etapa A acima em 3 ml de 1,4-dioxano anidro foram adicionados 2,7 ml (11 mmol) de uma solução 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano. A mistura
20 resultante foi agitada por 1 h e depois evaporada até a secura para produzir o composto do título como um sólido branco amarelado (0,27 g, 87 %). LC-MS: m/z (ES) 200 (MH) $^+$.

INTERMEDIÁRIO 74

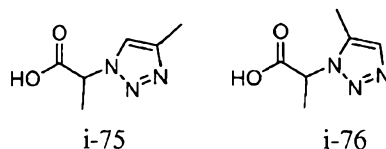
25 Ácido 2-[4-(Aminocarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanóico (i-74)



O ácido 2-[4-(Aminocarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-propanóico foi preparado a partir de propiolamida e 2-azidopropanato de terc-butila comercialmente disponíveis usando um procedimento análogo a aquele usado para preparar o Intermediário 52. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,48 (s, 1H), 5,50 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 7,3 Hz, 3H). LC-MS: m/z (ES) 185 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIOS 75 e 76

Ácido 2-(4-Metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanóico (i-75) e ácido 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanóico (i-76)



10 Etapa A: 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metila e 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metila

A uma solução de 1,9 g (17 mmol) de trimetil(prop-1-in-1-il)silano em 20 ml de tolueno foram adicionados 2,3 g (18 mmol) de 2-azidopropanoato de metila. A mistura de reação foi aquecida a 120° C por 3 horas. A mistura foi esfriada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com um 5 a 25 % de acetona em hexanos gradiente para produzir o composto do títulos como mistura ~6:1 de 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metila para 2-[5-metil-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metila e é um óleo incolor (3,0 g, 80 %). LC-MS: m/z (ES) 242 (MH)⁺.

Etapa B: 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metila e 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metila

25 A uma solução de 1,3 g (5,4 mmol) de 2-[4-metil-5-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metila e 2-[5-metil-4-

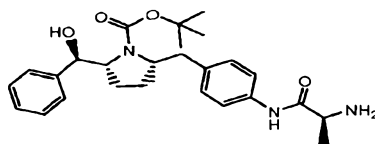
(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]propanoato de metila da etapa A acima em 2 ml de THF foi adicionado 2,2 ml (54 mmol) de uma solução de ácido fluorídrico a 50 % em água. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 15 minutos e depois evaporada até a secura a vácuo. Em seguida, 8 ml de uma solução 2,0 N de amônia em metanol foram adicionados e depois a mistura foi novamente evaporada até a secura a vácuo. A mistura foi dissolvida em diclorometano, filtrada e depois evaporada a vácuo para produzir os compostos do título como uma mistura ~8:1 de 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metila para 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metila. A mistura é uma goma clara (0,67 g, 73 %). LC-MS: m/z (ES) 170 (MH)⁺.

Etapa C: Ácido 2-(4-Metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanóico e ácido 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanóico

A uma solução de 0,76 g (4,5 mmol) de 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metila e 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanoato de metila da etapa B acima em 12 ml de etanol foram adicionados 13,5 ml (13,5 mmol) de uma solução aquosa 1,0 M de hidróxido de lítio. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi acidificada com uma solução 2 N de ácido clorídrico até que um pH de 4 fosse obtido e depois evaporado para remover todos os voláteis. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados até a secura para produzir os compostos do título como uma mistura ~8:1 de ácido 2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanóico e ácido 2-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanóico. A mistura é um sólido branco amarelado (0,50 g, 58 %). LC-MS: m/z (ES) 156 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 77

(2S,5R)-2-(4-{[(2S)-2-aminopropanoil]amino}benzil)-5-1(R)hidróxi-(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-77)



Etapa A: (2S,5R)-2-{4-[(2S)-2-[(9H-fluoren-9-ilóxi)carbonil]amino}propanoil]amino}benzil}-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila

A uma solução de 1,85 g (4,82 mmol) do intermediário i-13a em 20 ml de diclorometano foi adicionado 1,0 ml (7,24 mmol) de trietilamina seguido por 1,67 g (5,07 mmol) de [(1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ila comercialmente disponível. A mistura resultante foi agitada por 1,5 hora depois que todos os voláteis foram removidos a vácuo. O resíduo foi diluído com água e depois extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas para produzir o composto do título bruto que foi usado sem outra purificação (3,2 g). LC-MS: m/z (ES) 676 (MH)⁺.

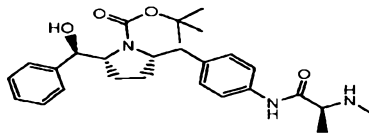
Etapa B: (2S,5R)-2-(4-{[(2S)-2-aminopropanoil]amino}benzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila

A uma solução agitada de 3,15 g (4,65 mmol) de (2S,5R)-2-{4-[(2S)-2-[(9H-fluoren-9-ilóxi)carbonil]amino}propanoil]amino}-benzil}-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila da etapa A acima em 3 ml de THF anidro foi adicionado 0,396 g (4,65 mmol) de piperidina. A mistura resultante foi aquecida até 35° C sob uma atmosfera de nitrogênio por 2 horas depois que todos os voláteis foram removidos a vácuo para produzir o composto do título bruto que foi usado sem outra purificação. LC-MS: m/z (ES) 454 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 78

(2R,5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-5-(4-{[(2S)-2-

(metilamino)-propanoil]amino}benzil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila
(i-78)



Etapa A: (2S,5R)-2-[4-({(2S)-2-[(9H-fluoren-9-ilóxi)carbonil]
(metil)-amino]propanoil}amino)benzil]-5-[(R)-
5 hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila

A uma solução agitada de 0,192 g (0,5 mmol) do intermediário 17 em 4 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 0,203 g (0,625 mmol) do ácido (2S)-2-[(9H-fluoren-9-ilóxi)carbonil](metil)amino]propanóico comercialmente disponível seguido
10 por 0,014 g (0,10 mmol) de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol e 0,144 g (0,750 mmol) de cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. A suspensão resultante foi agitada na temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação bruta foi diluída com 25 ml de diclorometano, lavada com água depois secada em sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e
15 evaporada até a secura a vácuo para produzir o composto do título bruto que foi usado sem outra purificação. LC-MS: m/z (ES) 690 (MH)⁺.

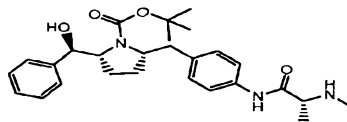
Etapa B: (2R,5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil-1-5-(4-{{(2S)-2-(metil-amino)propanoil]amino}benzil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila

A uma solução de 0,410 g (0,593 mmol) de (2S,5R)-2-[4-
20 ({(2S)-2-[(9H-fluoren-9-ilóxi)carbonil](metil)amino]propanoil}amino)-benzil]-5-[(R)-hidróxi(piridin-3-il)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila da etapa A acima em 3 ml de THF anidro foi adicionado 0,152 g (1,78 mmol) de piperidina. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 24 h e depois foi diluída com 25 ml de diclorometano. A
25 mistura foi lavada com água depois secada em sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada até a secura a vácuo para produzir o composto do

título bruto que foi usado sem outra purificação. LC-MS: m/z (ES) 468 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIO 79

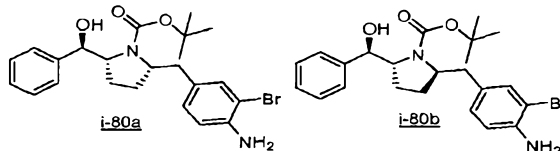
5 (2R,5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil-1-5-(4-{[(2R)-2-(metilamino)-propanoil]amino}benzil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-79)



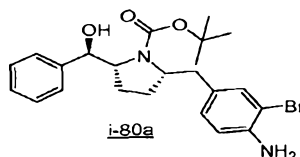
O Intermediário 79 foi preparado a partir do Intermediário i-13a e ácido (2R)-2-[[[(9H-fluoren-9-ilóxi)carbonil](metil)amino]-propanóico comercialmente disponível seguindo o procedimento esboçado para a síntese do intermediário 78. LC-MS: m/z (ES) 468 (MH)⁺.

INTERMEDIÁRIOS 80a e 80b

(2S,5R)-2-(4-amino-3-bromobenzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-80a);
(2R,5R)-2-(4-amino-3-bromobenzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-80b)



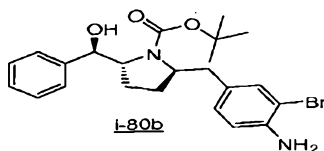
Etapas A: (2S,5R)-2-(4-amino-3-bromobenzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)-metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-80a)



A uma solução de (2S,5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (intermediário i-13a, 214 mg, 0,559 mmol) em DMF (2 ml) esfriada até 0° C por intermédio

de banho de gelo/água foi adicionado NBS (100 mg, 0,559 mmol) e a solução resultante agitada por 1,5 h deixada a aquecer até a temperatura ambiente. A mistura foi evaporada sob vácuo e o resíduo purificado por intermédio de Biotage MPLC Horizon usando um gradiente de 0 a 40 % de acetato de etila em hexano para produzir o produto (232 mg, 90 %) como uma espuma branca. LC-MS: m/z (ES) 483 (MNa)⁺ e 485 (MNa + 2)⁺.

Etapa B: (2R,5R)-2-(4-amino-3-bromobenzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)-metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-80b)



A uma solução de (2R,5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (intermediário i-13b, 108 mg, 0,282 mmol) em DMF (1,5 ml) esfriada até 0° C por intermédio de banho de gelo/água foi adicionado NBS (55,3 mg, 0,311 mmol) e a solução resultante agitada por 3 h deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura foi evaporada sob vácuo e o resíduo purificado por intermédio de Biotage MPLC Horizon usando um gradiente de 0 a 40 % de acetato de etila em hexano para produzir o produto (83,9 mg, 64 %) como uma espuma branca. LC-MS: m/z (ES) 483 (MNa)⁺ e 485 (MNa + 2)⁺.

Ensaio Biológico: Os seguintes ensaios *in vitro* são adequados para triar compostos que têm atividade agonista β 3 selectiva:

Ensaio Funcional: A produção de cAMP em resposta ao ligando é medida de acordo com Barton, *et al.* (1991, Agonist-induced desensitization of D2 dopamine receptors in human Y-79 retinoblastoma cells. Mol. Pharmacol. v3229: 650-658) modificado como segue. A produção de cAMP é medida usando um imunoensaio de transferência de energia de ressonância de fluorescência reolvida com o tempo homogênea (LANCE[®], Perkin Elmer) de acordo com as instruções do fabricante. As células do ovário

do hamster chinês (CHO), estavelmente transfectada com o receptor β -adrenérgico clonado ($\beta 1$, $\beta 2$ ou $\beta 3$) são colhidas depois de 3 dias de subcultivo. A colheita das células é feita com Meio de Dissociação isento de Enzima (Specialty Media). As células são depois contadas e recolocadas em

5 suspensão em tampão de ensaio (solução salina balanceada de Hank suplementada com 5 mM de HEPES, 0,1 % de BSA) que contém um inibidor da fosfodiesterase (IBMX, 0,6 mM). A reação é iniciada misturando-se 6.000 células em 6 μ l com 6 μ l de anticorpo cAMP rotulado com Alexa Fluor (kit LANCE[®]) que é depois adicionado a um reservatório de ensaio contendo 12

10 μ l de composto (diluído em tampão de ensaio para concentração final de 2X). A reação se processa por 30 min na temperatura ambiente e é terminada pela adição de 24 μ l de tampão de detecção (kit LANCE[®]). A placa de ensaio é depois incubada por 1 hora na temperatura ambiente e a fluorescência resolvida com o tempo medida em uma leitora Perkin Elmer Envision ou

15 equivalente. O nível de cAMP desconhecidos é determinado comparando-se os níveis de fluorescência com uma curva padrão de cAMP.

O ligando β -adrenérgico não seletivo, totalmente agonista isoproterenol é usado em todos os três receptores para determinar a estimulação máxima. O ligando seletivo do receptor adrenérgico $\beta 3$ humano

20 (AR) (S)-N-[4-[2-[[2-hidróxi-3-(4-hidroxifenóxi)propil]amino]-etil]-fenil]-4-iodobenzenossulfonamida é usado como um controle em todos os ensaios. Isoproterenol é titulado a uma concentração final em ensaio de THF de 10^{-10} M a 10^{-5} e o ligando seletivo (S)-N-[4-[2-[[2-hidróxi-3-(4-hidroxifenóxi)propil]amino]etil]fenil]-4-iodobenzeno-sulfonamida é titulado

25 no receptor $\beta 3$ na concentração de 10^{-10} M a 10^{-5} M. Os ligandos desconhecidos são titulados em todos os 3 subtipos do receptor β -adrenérgico a uma concentração final em ensaio de THF de 10^{-10} M a 10^{-5} M para determinar a EC_{50} . A EC_{50} é definida como a concentração de composto que dá 50 % de ativação do seu próprio máximo. Os dados são analisados usando

Microsoft Excel e Graphpad Prism ou um pacote de software de análise de dados internamente desenvolvido.

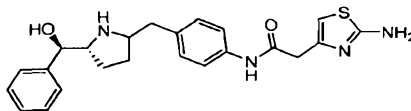
Ensaio de Ligação: Os compostos também são ensaiados nos receptores $\beta 1$ e $\beta 2$ para determinar a seletividade. Todos os ensaios de ligação são conduzidos usando membranas preparadas a partir de células CHO que expressam recombinantemente os receptores $\beta 1$ ou $\beta 2$. As células são cultivadas por 3 a 4 dias após a divisão; as células ligadas são lavadas com PBS e depois lisadas em 1 mM de Tris, pH 7,2 por 10 min em gelo. Os frascos são raspados para remover as células e as células depois homogeneizadas usando um homogeneizador de Teflon/vidro. As membranas são coletadas centrifugando-se a $38.000 \times g$ por 15 minutos a 4°C . As membranas pelotizadas são recolocadas em suspensão em tampão de THF (50 mM de Tris, pH 7,4, 5 mM de MgCl_2 , 2 mM de EDTA) a uma concentração de 1 mg de proteína/ml. Lotes grandes de membranas podem ser preparados, aliquotados e armazenados a -70°C por até um ano sem perda de potência. O ensaio de ligação é realizado incubando-se juntos membranas (2 a 5 μg de proteína), o traçador radiorrotulado ^{125}I -cianopindolol (^{125}I -CYP, 45 μM), 200 μg de pérolas WGA-PVT SPA (GE Healthcare) e os compostos de teste em concentrações finais variando de 10^{-10} M a 10^{-5} M em um volume final de 200 μl de tampão de THF que contém 0,1 % de BSA. A placa de ensaio é incubada por 1 hora com agitação na temperatura ambiente e depois colocada em um contador de cintilação Perkin Elmer Trilux. As placas são deixadas repousar no contador THF Trilux por aproximadamente 10 h em THF no escuro antes da contagem. Os dados são analisados usando uma análise de regressão não linear de 4 parâmetros padrão usando o software Graphpad Prism ou um pacote de análise de dados internamente desenvolvido. A IC_{50} é definida como a concentração do composto capaz de inibir 50 % da ligação do traçador radiorrotulado (^{125}I -CYP). Uma seletividade do composto para o receptor $\beta 3$ pode ser determinado calculando-se a razão ($\text{IC}_{50} \beta 1 \text{ AR}, \beta 2$

$$\text{AR})/(\text{EC}_{50} \beta 3 \text{ AR}).$$

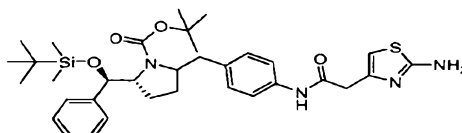
EXEMPLO 1

2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-yl)-N-[4-({(5R)-[(R)-

hidróxi(fenil)metil]-pirrolidinilmetil } fenil)acetamida



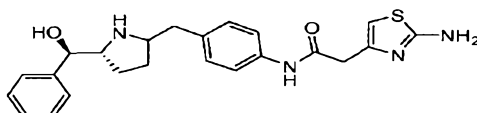
5 Etapa A: (5R)-2-(4-{[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino}benzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução de 10 mg (mistura 5:1 cis/trans, 0,02 mmol) de (5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}

10 (fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-3) e ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il) acético (3,18 mg, 0,02 mmol) em 0,5 ml de DMF anidro foi adicionado uma solução 0,5 M de HOAt em DMF (0,04 ml, 0,02 mmol) seguida por EDC (5,8 mg, 0,03 mmol) e DIEA (3,5 µl, 0,02 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente sob a atmosfera de nitrogênio
15 por 16 horas. A mistura foi lavada com água e extraída com diclorometano (2 x 2 ml). Os orgânicos foram combinados, secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado pela placa de TLC preparativa (500 µM) eluindo com 5 % de MeOH em diclorometano para produzir o produto (10,3 mg, 81 %). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

20 Etapa B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-1-[4-((5R)-
[(R)hidróxi(fenil)-metil]pirrolidinil}metil)fenil]acetamida

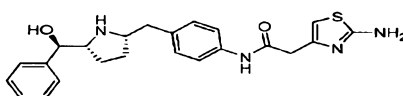


A uma solução de 7 mg (0,01 mmol) de (5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil}amino}benzil)-5-[(R)-[terc-butil(dimetil)silil]óxi}](fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila em 0,20 ml de metanol (da etapa A) foi adicionado 0,20 ml de HCl conc. e a mistura de
 5 reação agitada na temperatura ambiente por 1 hora. Azeotropado com tolueno (2x) para remover a água. O resíduo foi coletado em acetonitrila/ água/MeOH (9:1:1) e purificado na HPLC Gilson eluindo com um gradiente de 0 a 50 % de acetonitrila/água com 0,05 % de tampão de TFA. As frações que contém o produto foram combinadas, congeladas e liofilizadas para dar uma espuma
 10 branca (3,3 mg, 71 %). m/z (ES) 423 (MH)⁺. (mistura de ~5:1) ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,56 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35 - 7,32 (m, 0,8H) 7,32 - 7,29 (m, 0,2H isômero menor), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1,7H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 0,3H isômero menor) 6,67 e 6,66 (br s, 0,2/0,8H, totalizando 1H), 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 4H)
 15 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 3H).

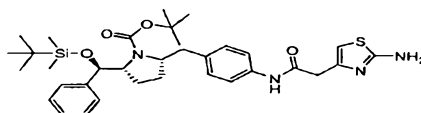
Usando o Ensaio Biológico descrito acima, a atividade funcional da β3 humana do Exemplo 1 foi determinada estar entre 1 a 10 nM.

EXEMPLO 2

20 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-({(2S,5R)-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-pirrolidinil}metil)fenil]acetamida



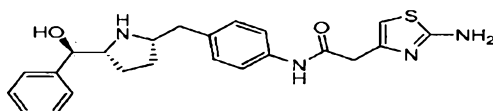
Etapa A: (2S, 5R)-2-(4-{{(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil}amino}benzil)-5-1(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}](fenilmetil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila



25 O composto do título foi preparado a partir de (2S, 5R)-2-(4-

aminobenzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]-pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-4a) e ácido (2-amino-1,3-tiazol-4-il)acético de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa A. O produto bruto foi purificado pela placa de TLC preparativa eluindo com 5 % de MeOH em diclorometano para produzir o produto (4,1 mg, 21 %). m/z (ES) 637 (MH)⁺, 659 (MNa)⁺.

Etapa B: 2-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)-N-[4-(1(2S,5R)-[(R)hidróxi-(fenil)metil]pirrolidinil}metil)fenil]acetamida

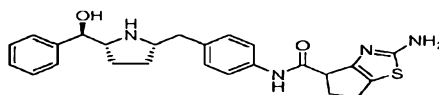


O composto do título foi preparado a partir de 4 mg de (2S, 5R)-2-(4-{[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetil]amino}benzil)-5-[(R)-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (da etapa A) de acordo com o procedimento do Exemplo 1, etapa B. O produto bruto foi purificado na HPLC Gilson eluindo com um gradiente de 0 a 50 % de acetonitrila/água com 0,05 % de tampão TFA. As frações que contém o produto foram combinadas, congeladas e liofilizadas para dar uma espuma branca (3,3 mg, 71 %). m/z (ES) 423 (MH)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,55 (br d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,44 (d, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H) 7,35 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (br s, 1H), 4,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 4H) 3,14 (dd, J = 6,1, 13,8 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 9,1, 13,8 Hz, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 3H).

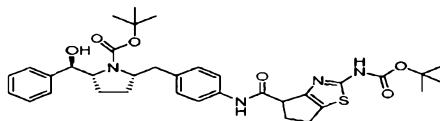
Usando os Ensaio Biológicos descritos acima, a atividade funcional de β3 humana do Exemplo 2 foi determinada estar entre 1 e 10 nM.

EXEMPLO 3

2-Amino-N-[4-{((2S,5R)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]piroolidin-2-il)metil}fenil}-5,6-diidro-4H-ciclopenta[α][1,3]tiazol-4-carboxamida

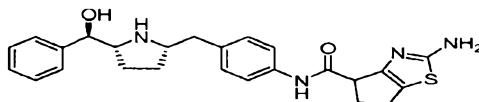


Etapa A: (2S, 5R)-2-(4-[(2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-
diidro-4Hciclopenta[α][1,3]tiazol-4-il}carbonyl)amino]benzil}-5-[(1R)-
hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução de 220 mg (0,58 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-aminobenzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil] pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (i-13a) e 164 mg (0,58 mmol) do ácido 2-[(terc-butóxi-carbonil)amino]-5,6-diidro-4H-ciclopenta[α][1,3]tiazol-4-carboxílico (i8) em DMF anidro (5 ml) foi adicionado EDC (165 mg, 0,86 mmol), HOBt (132 mg, 0,86 mmol) e Base de Hunig (0,3 ml, 1,7 mmol) e a mistura resultante agitada na temperatura ambiente durante a noite. Vertidas em água (50 ml) e extraídas com EtOAc (3 x 30 ml), as camadas de EtOAc combinadas lavadas com água (2 x 50 ml), NaCl sat. (25 ml), secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas. O resíduo purificado pela MPLC (Biotage Horizon: FLASH 25+M) eluente: 100 % de hexanos (100 ml), gradiente de 0 a 35 % de EtOAc em hexanos (750 ml), depois 35 % de EtOAc em hexanos (600 ml). Diastereoisômeros separados pela HPLC quiral na coluna AD (eluente: 25 % de IPA em Heptano) isômero que elui primeiro (134 mg, 36 %) isômero que elui em segundo lugar (126 mg, 34 %) ambos como espumas brancas.

Etapa B: 2-Amino-N-[4-(((2S,5R)-5-[(R)-
hidróxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil)fenil]-5,6-diidro-4H-
ciclopenta[α][1,3] tiazol-4-carboxamida



A uma solução de 126 mg (0,19 mmol) de (2S, 5R)-2-(4-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5,6-dihydro-4H-ciclopenta[α][1,3]tiazol-4-carboxilato de terc-butila

[(terc-butoxicarbonil)amino]-5,6-diidro-4H-ciclopenta[α][1,3]-tiazol-4-il}carbonil)amino]benzil)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (da etapa A, isômero que elui em segundo lugar) em DCM (3 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (3,0 ml, 38 mmol) a mistura
 5 resultante agitada na temperatura ambiente por 4 h. A mistura foi evaporada e passada através de um cartucho SCX eluindo com NH_3 2 M em metanol para liberar a base. O produto purificado pela PREP-TLC 2x [20 x 20 cm x 1000
 10 micron] eluente: 15 % de MeOH em DCM + 1 % de NH_4OH e produto liofilizado para dar o composto do título (65 mg, 75 %) como um sólido branco felpudo. m/z (ES) 449 (MH) ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,00 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,21 (t, J = 6,9, 1H), 7,12 (d, J = 8,2, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,23 (d, J = 7,3, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 1H) 2,78 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,39 (m, 2H).

15 O produto da etapa A [isômero que elui primeiro] (134 mg, 0,207 mmol) foi deprotegido na maneira similar para dar o composto do título (44 mg, 48 %) como um sólido branco felpudo. m/z (ES) 449 (MH)

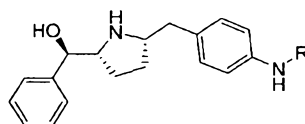
Usando os Ensaio Biológicos descritos acima, a atividade funcional de $\beta 3$ humana do Exemplo 3 foi determinada ser menor do que 1
 20 nM.

EXEMPLOS 4 a 10

Usando procedimentos similares a aqueles descritos acima, os Exemplos 4 a 10 foram preparados a seguir a partir de materiais de partida apropriados.

25 Usando os Ensaio Biológicos descritos acima, a atividade funcional de $\beta 3$ humana de cada composto foi determinada e mostrada na tabela que segue.

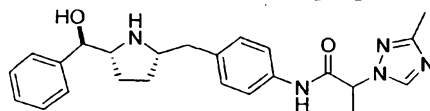
TABELA 4



<u>Número do Exemplo</u>	<u>R</u>	<u>PM</u>	<u>MS (ES) (MH)⁺</u>	<u>Ligação de β3 humana</u>
4		468,56	469,50	1 – 10 NM
5		418,49	419,24	1 – 10 NM
6		432,53	433,50	1 – 10 NM
7		468,56	469,52	1 – 10 NM
8		418,50	419,48	1 – 10 NM
9		418,50	419,48	1 – 10 NM
10		417,51	418,50	1 – 10 NM

EXEMPLO 11

N-(4-(((2S,5R)-5-((R)-hidróxi(fenil)metil)pirrolidin-2-il)metil)fenil)-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida



5

Uma mistura de i-13a (2,00 g, 5,23 mmol), ácido 2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propanóico i-56 (1,00 g, 5,23 mmol), HOAt (1,307 ml, 0,784 mmol) e EDC (2,005 g, 10,46 mmol) em DMF (20 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura de reação foi extinta com aquoso de bicarbonato de sódio e extraído com EtOAc. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (0 a 3 % de MeOH (10 % de NH₄OH) em DCM. Depois da evaporação, o produto foi purificado ainda pela HPLC quiral (coluna AD, 30 % de IPA/Heptanos) para dar o intermediário

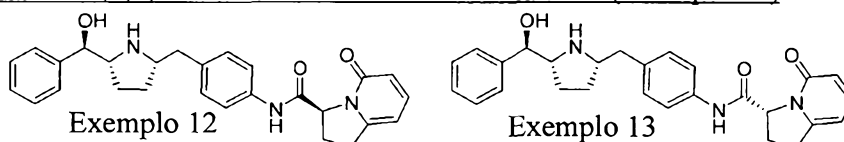
10

puro protegido por boc, que foi dissolvido em um volume mínimo de dioxano e HCl 4 M em dioxano foi adicionado. Depois de 2 h na temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar o sal de HCl do composto do título. HPLC de fase reversa básica (0,1 % de NH₄OH em H₂O, MeCN) produziu a base livre desejada do composto do título. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,51 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 13 Hz, 2 H) 7,35 - 7,29 (m, 4 H), 7,26 - 7,20 (m, 4 H), 5,20 (q, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,27 - 3,22 (m, 2 H), 2,80 - 2,72 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,82 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,79 - 1,73 (m, 1 H), 1,52 - 1,48 (m, 3 H). ESI-MS calculada para C₂₄H₂₉N₅O₂: Massa Exata: 419,23, encontrada 420,35.

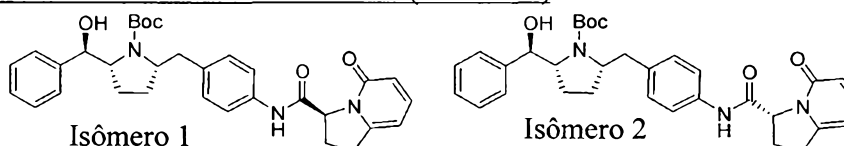
Usando os Ensaios Biológicos descritos acima, a atividade funcional de β3 humana do Exemplo 11 foi determinada estar entre 1 e 10 nM.

EXEMPLOS 12 e 13

(3S)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)-fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-carboxamida (Exemplo 12) e (3R)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)-fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-carboxamida (Exemplo 13)



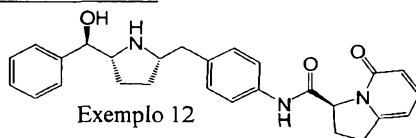
Etapa A: (2R,5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-5-[4-({[(3S)-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-il]carbonil}amino)benzil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (isômero 1) e (2R,5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-5-[4-({[(3R)-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-il]carbonil}amino)benzil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila (isômero 2)



A uma solução de 0,610 g (1,60 mmol) do intermediário i-13a

e 0,300 g (1,67 mmol) do intermediário i-46 em 3,2 ml de N,N-dimetilformamida anidra sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 0,033 g (0,24 mmol) de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol seguido por 0,336 g (1,75 mmol) de cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida. A suspensão resultante foi agitada na temperatura ambiente por 30 min, extinta com água e extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas a vácuo. O resíduo bruto foi purificado pela cromatografia de gel de sílica eluindo com um 50 a 100 % de gradiente de acetato de etila em hexanos para produzir os compostos do título como uma mistura de Diastereômeros em uma razão de 97:3. Os dois Diastereômeros foram separados pela HPLC quiral utilizando uma coluna Daicel CHIRALPAK® AD® (eluente: 40 % de IPA em Heptano). O primeiro diastereômero que eluiu foi designado como Isômero 2 e é um sólido incolor (0,020 g, 2,3 %). LC-MS: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺. O segundo diastereômero que eluiu foi designado como Isômero 1 e é um sólido incolor (0,650 g, 75 %). LC-MS: m/z (ES) 544,2 (MH)⁺.

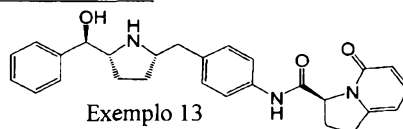
Etapa B (Ex. 12): (3S)-N-[4-((2S,5R)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-pirrolidin-2-il}metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-carboxamida



Uma solução de 0,500 g (0,920 mmol) do Isômero 1 da etapa A acima em 2 ml de isopropanol sob uma atmosfera de nitrogênio foram adicionados 4,0 ml de uma solução 4,0 M de cloreto de hidrogênio anidro em 1,4-dioxano. A mistura de reação foi agitada por 1 h e depois evaporada até a secar a vácuo. A mistura de reação bruta foi purificada pela HPLC de fase reversa (TMC Pro-Pac C18; gradiente de 0 a 75 % de ácido trifluoroacético 0,01 % em acetonitrila/ ácido trifluoroacético 0,01 % em água). As frações

puras foram liofilizadas durante a noite depois dissolvidas em uma mistura de 10 ml de clorofórmio e 4 ml de uma solução aquosa saturada de bicarbonato. A mistura bifásica foi vigorosamente agitada por 10 min, depois as camadas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3 x 10 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas a vácuo para produzir o composto do título (Exemplo 12) como um sólido branco (0,39 g, 95 %). ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 4H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,38 - 3,36 (m, 2H), 5,24 (dd, J = 9,4, 2,8 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 3H). LC-MS: m/z (ES) 444,0 (MH)⁺.

Etapa B (Ex. 13): (3R)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-pirrolidin-2-il}metil)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetraidroindolizino-3-carboxamida

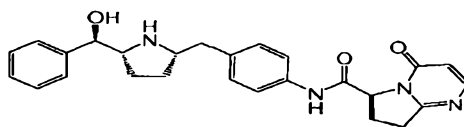


O mesmo procedimento foi utilizado para a desproteção do Isômero 2 da etapa A acima para produzir o composto do título (Exemplo 13) como um diastereômero único. LC-MS: m/z (ES) 444,0 (MH)⁺.

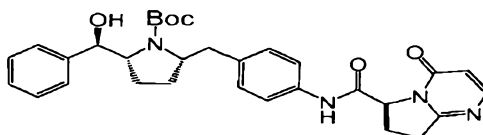
Usando os Ensaio Biológicos como descritos acima, as atividades funcionais de β3 humana dos Exemplos 12 e 13 foram determinadas estar entre 1 e 10 nM e menores do que 1 nM, respectivamente.

EXEMPLO 14

(6S)-N-[4-({(2S,5R)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il}metil)-fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrol[1,2-α]pirimidino-6-carboxamida

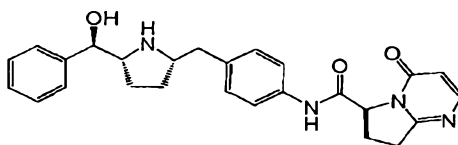


Etapa A: (2R,5S)-2-[(R)-hidróxi(fenil)metil]-5-[4-({[(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrólo[1,2- α]pirimidin-6-il]carbonil}amino)benzil]pirrolidino-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução de i-13a (21,4 g, 55,9 mmol) em N,N-dimetilformamida (100 ml) a 0° C foi adicionado o ácido [(6S)-4-oxo-4,6,7,8-tetraidropirrólo[1,2- α]pirimidino-6-carboxílico (i-44, 11,1 g, 61,5 mmol), seguido por 1-Hidroxibenzotriazol (7,55 g, 55,9 mmol), cloridreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (16,1 g, 84,0 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (29,2 ml, 168 mmol). A mistura de reação foi agitada de 0° C até a temperatura ambiente por 2 horas. Água (600 ml) foi adicionada e a mesma foi extraída com diclorometano (600 ml x 2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄. Depois da remoção dos voláteis, o resíduo foi purificado usando-se um sistema Biotage Horizon® (0 a 5 % depois 5 % de metanol com 10 % de mistura de amônia/diclorometano) para produzir o composto do título que conteve 8 % do diastereômero menor. O mesmo foi purificado ainda pela cromatografia de fluido supercrítico (coluna AS quiral, 40 % de metanol) para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (22,0 g, 72 %). ¹HRMN (CDCl₃) δ : 9,61 (s, 1H), 7,93 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,40 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 13,1, 9,0 Hz, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,71 - 1,49 (m, 13H). LC-MS 567,4 (M + 23).

Etapa B: (6S)-N-[4-((2S, 5R)-5-[(R)-hidróxi(fenil)metil]pirrolidin-2-il)metil]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2- α]pirimidino-6-carboxamida



A uma solução do intermediário da etapa A (2,50 g, 4,59 mmol) em diclorometano (40 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (15 ml). A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 1,5 hora. Depois da remoção dos voláteis, NaHCO₃ saturado foi adicionado para tornar o valor de pH de 8 a 9. A mistura foi depois extraída com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄. Depois da concentração, a cristalização a partir de metanol/ acetonitrila produziu o composto do título como um sólido branco (1,23g, 60 %). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 10,40 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 5,10 (br, 1H), 4,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 4H), 2,66 - 2,51 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,29 - 1,23 (m, 2H). LC-MS 445,3 (M + 1).

Usando os Ensaio Biológicos como descritos acima, a atividade funcional de β 3 humana do Exemplo 14 foi determinada estar entre 11 e 100 nM.

EXEMPLOS 15 a 41

Usando procedimentos similar a aqueles descritos acima os seguintes exemplos foram preparados a seguir a partir de materiais de partida apropriados. Os diastereômeros foram separados pela HPLC quiral usando os métodos como descritos abaixo.

Método A: Diastereoisômeros separados pela HPLC usando uma coluna ChiralPAK AD, eluindo com misturas de solvente de IPA,

acetonitrila ou etanol em heptano ou hexanos, com o isômero que elui primeiro rotulado como isômero 1 e o isômero que elui em segundo lugar rotulado como isômero 2.

5 Método B: Diastereoisômeros separados pela HPLC usando uma coluna ChiralCEL OD, eluindo com misturas de solvente de IPA, acetonitrila ou etanol em heptano ou hexanos, com o isômero que elui primeiro rotulado como isômero 1 e o isômero que elui em segundo lugar rotulado como isômero 2.

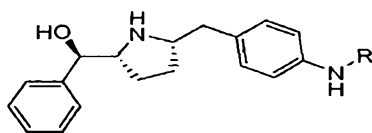
10 Método C: Diastereoisômeros separados pela HPLC usando uma coluna Pirkle (R,R)-WHELK-O, eluindo com misturas de solvente de IPA, acetonitrila ou etanol em heptano ou hexanos, com o isômero que elui primeiro rotulado como isômero 1 e o isômero que elui em segundo lugar rotulado como isômero 2.

15 Método D: Diastereoisômeros separados pela HPLC usando coluna Daicel CHIRALCEL® OJ®, eluindo com misturas de solvente de IPA ou etanol em heptano ou hexanos, com o isômero que elui primeiro rotulado como isômero 1 e o isômero que elui em segundo lugar rotulado como isômero 2.

20 Método E: Diastereoisômeros separados pela HPLC usando coluna Daicel CHIRALPAK® AS® eluindo com misturas de solvente de IPA ou etanol em heptano ou hexanos, com o isômero que elui primeiro rotulado como isômero 1 e o isômero que elui em segundo lugar rotulado como isômero 2.

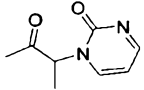
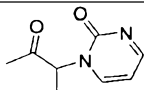
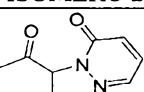
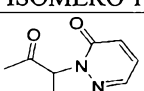
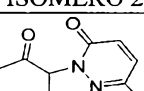
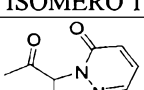
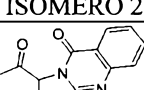
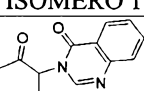
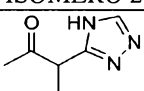
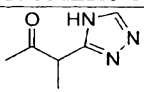
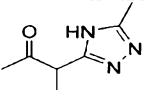
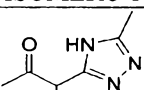
25 Usando os Ensaios Biológicos descritos acima, a atividade funcional de $\beta 3$ humana de cada composto foi determinada e mostrada na Tabela que segue.

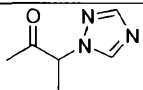
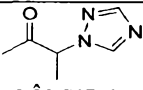
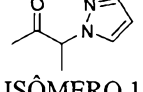
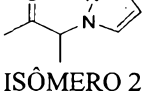
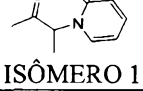
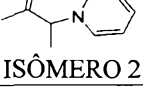
TABELA 5



Menor do que 1 nM - isômero 1 - isômero 2 - fabricado a partir de material de partida quirál

Número de Exemplo	R	PM	MS (ES) (MH) ⁺	Coluna quirál	β_3 FUNCIONAL HUMANO
15		436,58	437,50	A	MENOR DO QUE 1 NM
16		436,58	437,80	A	MENOR DO QUE 1 NM
17	 ISÔMERO 1	448,59	449,50	A	1-10 NM
18	 ISÔMERO 2	448,59	449,50	A	MENOR DO QUE 1 NM
19	 ISÔMERO 1	447,60	448,60	A	1-10 NM
20	 ISÔMERO 2	447,60	448,60	A	MENOR DO QUE 1 NM
21		433,39	434,40	fabricado a partir de material de partida quirál	MENOR DO QUE 1 NM
22	 ISÔMERO 1	432,53	433,50	A	1-10 NM
23	 ISÔMERO 2	432,53	433,50	A	1-10 NM

24	 ISÔMERO 1	432,53	433,50	B	1-10 NM
25	 ISÔMERO 2	432,53	433,50	B	MENOR DO QUE 1 NM
26	 ISÔMERO 1	432,53	433,50	B	1-10 NM
27	 ISÔMERO 2	432,53	433,50	B	1-10 NM
28	 ISÔMERO 1	446,55	447,53	E	1-10 NM
29	 ISÔMERO 2	446,55	447,53	E	1-10 NM
30	 ISÔMERO 1	482,53	483,50	D	1-10 NM
31	 ISÔMERO 2	482,53	483,50	D	MENOR DO QUE 1 NM
32	 ISÔMERO 1	405,50	406,46	C	1-10 NM
33	 ISÔMERO 2	405,50	406,46	C	1-10 NM
34	 ISÔMERO 1	419,52	420,46	C	1-10 NM
35	 ISÔMERO 2	419,52	420,46	C	1-10 NM

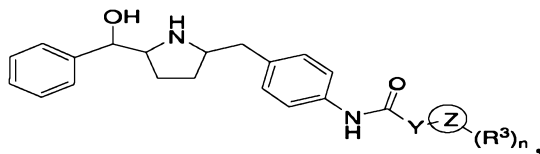
36	 ISÔMERO 1	405,50	406,46	A	1-10 NM
37	 ISÔMERO 2	405,50	406,46	A	1-10 NM
38	 ISÔMERO 1	404,32	405,50	A	1-10 NM
39	 ISÔMERO 2	404,52	405,50	A	1-10 NM
40	 ISÔMERO 1	431,54	432,50	A	1-10 NM
41	 ISÔMERO 2	431,54	432,50	A	1-10 NM

Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência a certas de suas formas de realização particulares, aqueles habilitados na técnica avaliarão que várias mudanças, modificações e substituições podem ser feitas aqui sem divergir do espírito e escopo da invenção. Por exemplo, as dosagens eficazes outras que não as dosagens particulares como aqui apresentadas acima podem ser aplicáveis como uma consequência de variações na responsividade do mamífero que é tratado para qualquer uma das indicações para os agentes ativos usados na presente invenção como indicado acima. Do mesmo modo, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e dependendo do particular composto ativo selecionado ou se há carreadores farmacêuticos presentes, bem como o tipo de formulação utilizada e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são considerados de acordo com os objetivos e práticas da presente invenção. É intencionado, portanto, que a invenção seja definida pelo escopo das reivindicações que seguem e que tais reivindicações sejam interpretadas tão amplamente quanto seja razoável.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da Fórmula Ia, ou um sal deste farmacologicamente aceitável, ou um estereoisômero deste, ou um sal farmacologicamente aceitável do estereoisômero deste:

5



Ia

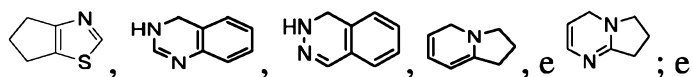
em que

n é 0, 1 ou 2;

Y é selecionado do grupo que consiste de metileno, -CH(CH₃)-

10 e uma ligação;

Z é selecionado do grupo que consiste de tiazolila, piridila, diidropiridila, 1,2,4-triazolila, pirimidinila, diidropirimidinila, piridazinila, diidropiridazinila, pirazolila,



15

R³ é selecionado do grupo que consiste de:

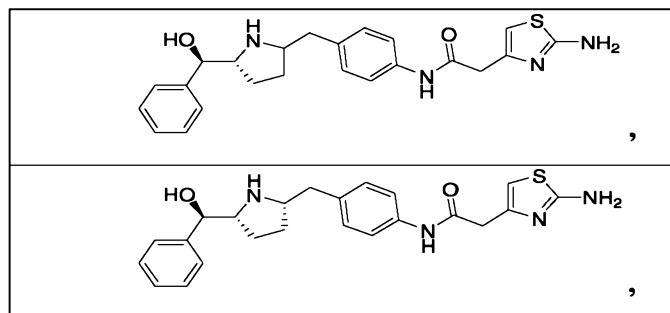
(1) metila,

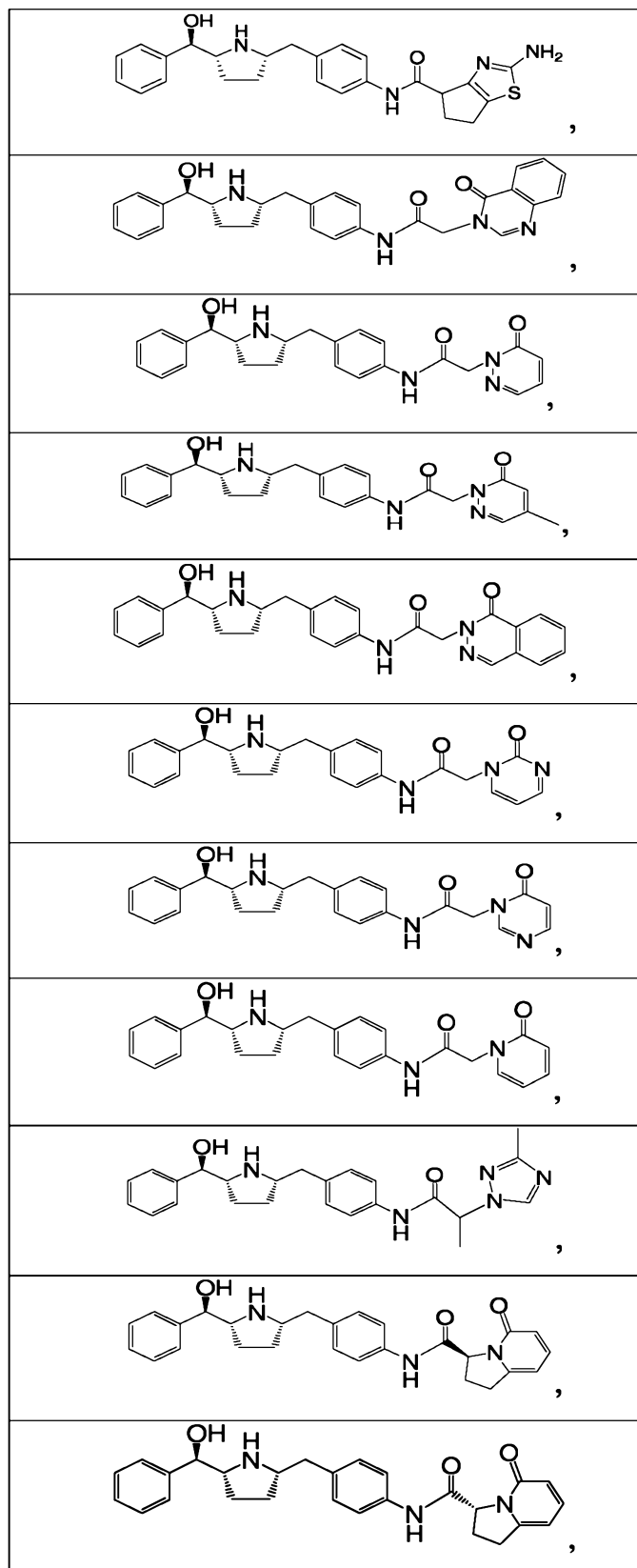
(2) oxo, e

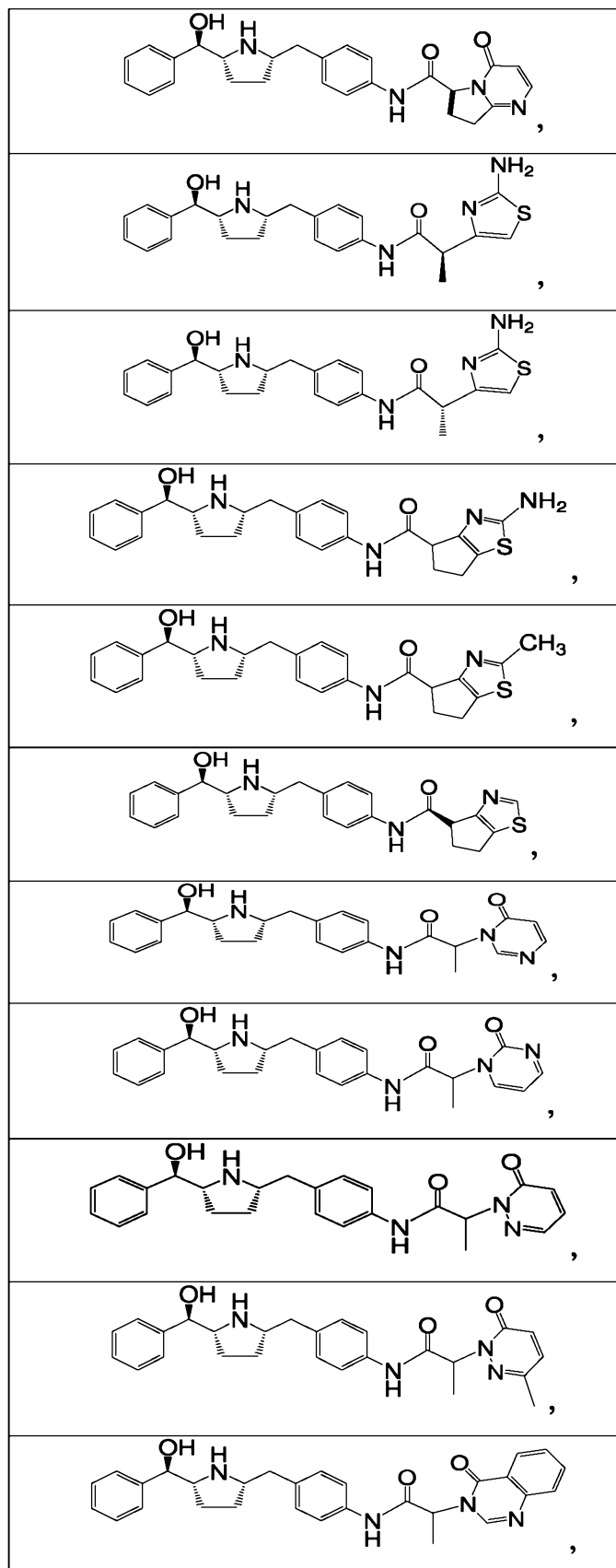
(3) -NH₂;

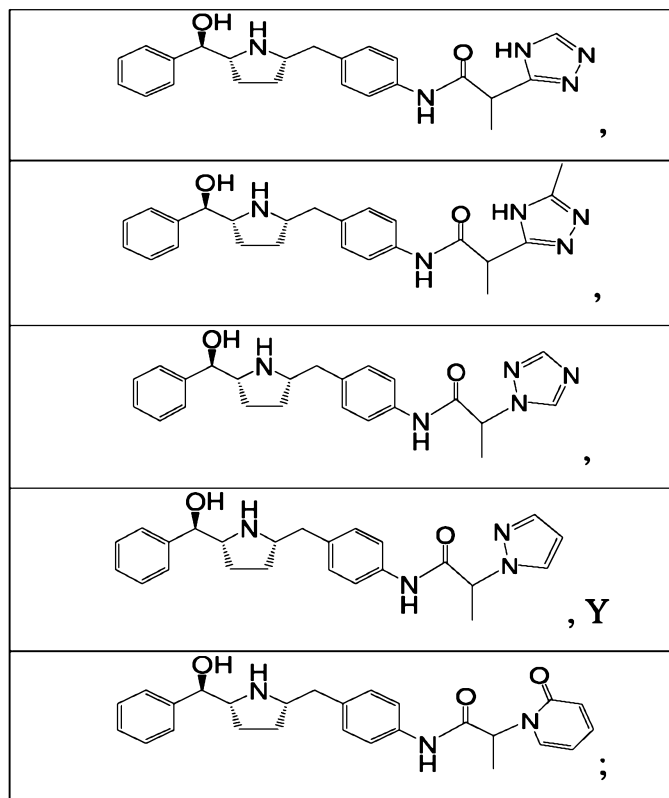
em que o composto é selecionado do grupo que consiste de:

20



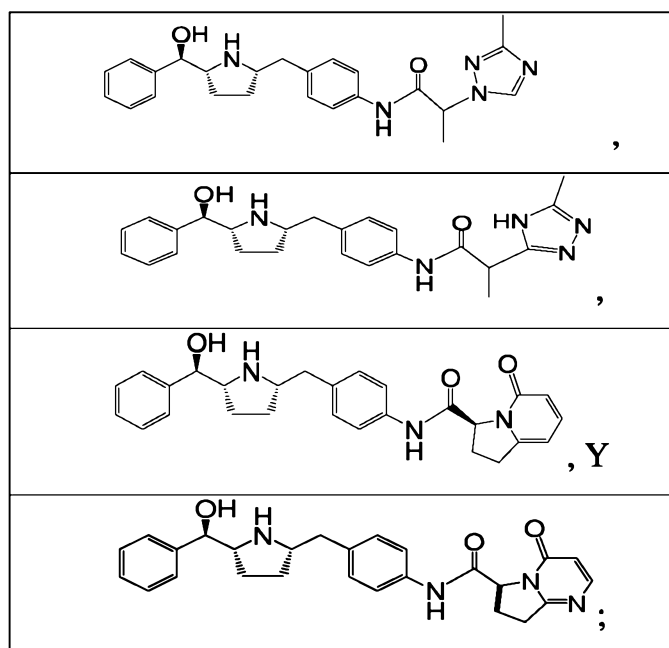






ou um sal deste farmacologicamente aceitável, ou um estereoisômero deste farmacologicamente aceitável, ou um sal farmacologicamente aceitável do estereoisômero deste.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
5 pelo fato de que o composto é selecionado do grupo que consiste de:



ou um sal deste farmacologicamente aceitável, ou um

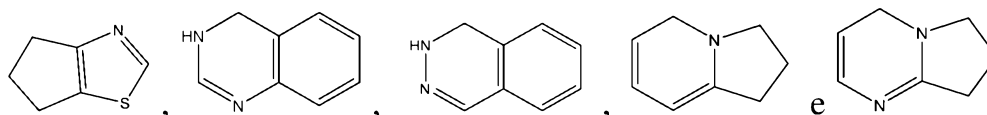
estereoisômero deste farmacologicamente aceitável, ou um sal farmacologicamente aceitável do estereoisômero deste.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo consistindo de tiazolila, piridila, diidropiridila, 1,2,4-triazolila, pirimidinila, diidropirimidinila, piridazinila, diidropiridazinila e pirazolila.

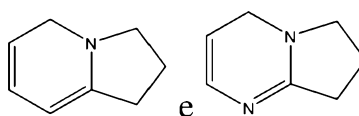
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo consistindo de tiazolila, 1,2,4-triazolila e pirazolila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que Z é 1,2,4-triazolila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste de



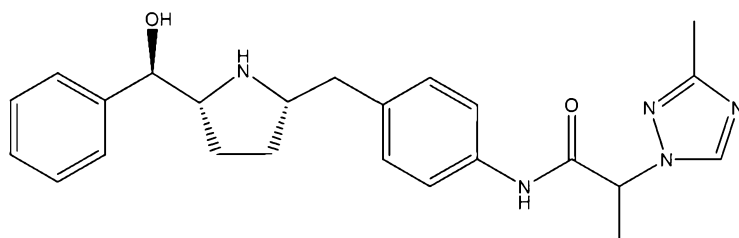
7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste de



8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado

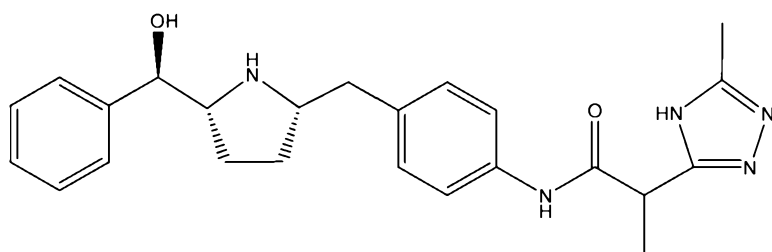
20 pelo fato de que Z é .

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal do estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

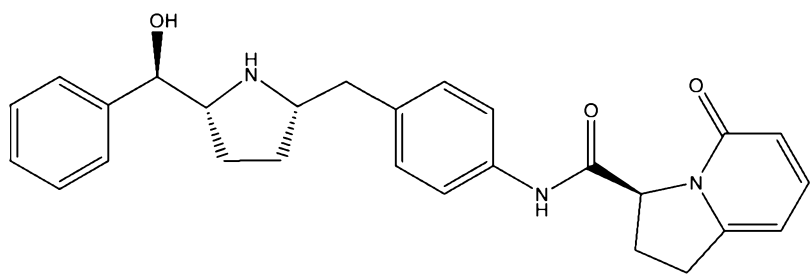
- 5 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal do estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10

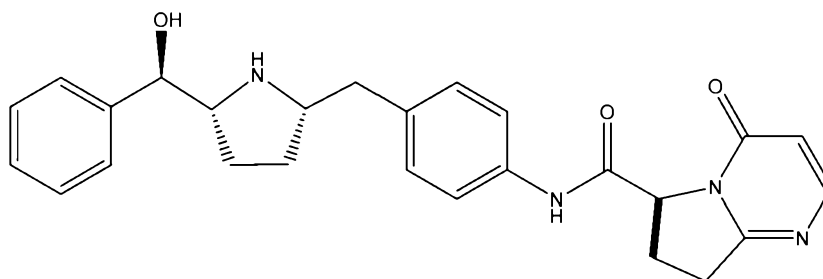
11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal do estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou um sal do estereoisômero farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido na reivindicação 1, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

10 14. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de uma doença ou distúrbio mediados pela ativação de β 3-adrenoceptor, em que a doença ou distúrbio são selecionados do grupo que consiste de (1) bexiga super ativa, (2) incontinência urinária, (3) incontinência urinária de urgência e (4) urgência urinária.