



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

**(11) PI 0016187-0 B1**



**(22) Data do Depósito:** 08/12/2000

**(45) Data de Concessão:** 02/08/2016

**(54) Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ARIL ETANOL AMINA TENDO PROPRIEDADES ANTI-OBESIDADE E ANTI-DIABÉTICAS

**(51) Int.Cl.:** C07C 237/06; C07C 229/52; C07D 213/80; A61K 31/44; A61P 3/04; A61P 3/10; A61K 31/24

**(30) Prioridade Unionista:** 11/12/1999 GB 9929297.1

**(73) Titular(es):** GLAXO GROUP LIMITED

**(72) Inventor(es):** RONNIE MAXWELL LAWRENCE, ALAN MILLAR

“PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ARIL ETANOL AMINA TENDO PROPRIEDADES ANTI - OBESIDADE E ANTI - DIABÉTICAS”

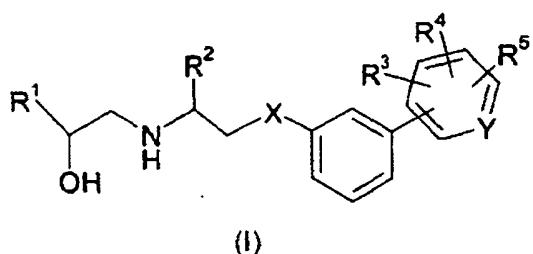
Campo da Invenção

5 Esta invenção refere-se a um processo para a preparação de certos derivados biarila.

Antecedentes da Invenção

Beta-adrenoceptores atípicos são conhecidos ocorrerem em tecido adiposo e trato gastrointestinal. Agonistas 10 beta - adrenoceptores atípicos foram verificados serem particularmente úteis como agentes anti - obesidade e como agentes anti - diabéticos. Compostos tendo atividade agonista beta - adreceptor atípica também foram descritos como sendo úteis no tratamento de hiperglicemia, como promotores de 15 crescimento animal, como inibidores de agregação de plaquetas de sangue, como agentes inotrópicos positivos, e como agentes antiateroscleróticos, e como sendo úteis no tratamento de glaucoma.

Um pedido de patente GB depositado em 13 de junho 20 de 1998 como GB 9812709.5 (e correspondendo a pedido de patente internacional WO99/65877), mostra compostos de fórmula (I) e seus derivados farmaceuticamente aceitáveis:



onde  $R^1$  é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxi metila, ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, alcoxi  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$ , nitro, ciano, hidroxi 5 metila, trifluor metila,  $-NR^6R^6$ , e  $-NHSO_2R^6$ , onde cada  $R^6$  é independentemente hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila;

$R^2$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila;

$X$  é oxigênio, NH, ou  $NC_{1-4}$  alquila;

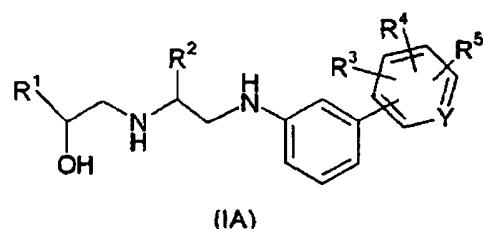
$R^3$  é ciano, tetrazol-5-ila, ou  $CO_2R^7$  onde  $R^7$  é hidrogênio ou 10  $C_{1-6}$  alquila;

$R^4$  e  $R^5$  são independentemente hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2C_{1-6}$  alquila, ciano, tetrazol-5-ila, halogênio, trifluor metila, ou alcoxi  $C_{1-6}$ , ou, quando  $R^4$  e  $R^5$  estão ligados a 15 átomos de carbono adjacentes,  $R^4$  e  $R^5$  podem, junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, formar um anel de 5 ou 6 membros fundido opcionalmente contendo um ou dois átomos de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre; e

$Y$  é N ou CH.

sumário da Invenção

20 Resumidamente, em um aspecto, a presente invenção provê um processo para a preparação de um composto de fórmula (IA) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



onde R<sup>1</sup> é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxi metila ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, C<sub>1-6</sub> alcoxi, C<sub>1-6</sub> alquila, hidroxi metila, trifluor metila, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, e -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

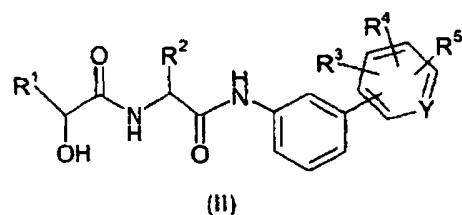
5 R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

10 R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-6</sub>; e

Y é N ou CH

compreendendo a etapa de preparação de uma diamida de Fórmula (II) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



onde R<sup>1</sup> é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxi metila, ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidroxi metila, trifluor metila, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, e -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

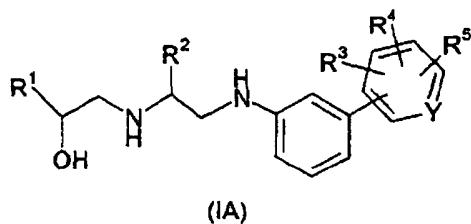
20 R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alquila; e

Y é N ou CH.

Em um aspecto alternativo, a invenção provê um processo para a preparação de um composto de Fórmula (IA):



onde R<sup>1</sup> é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxi metila, ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidroxi metila, trifluor metila, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, e -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

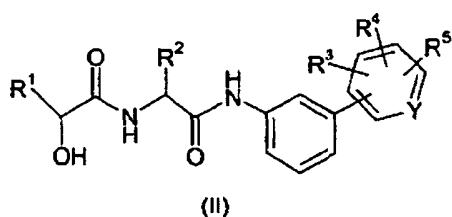
10 R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alquila; e

Y é N ou CH., ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

15 compreendendo redução de um composto de fórmula (II):



onde R<sup>1</sup> é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxi metila, ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais

substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidroxi metila, trifluor metila, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, e -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alquila; e

Y é N ou CH, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e  
10 opcionalmente a etapa de hidrólise do resultante grupo éster R<sup>7</sup> na Fórmula (IA) para produzir um composto de Fórmula (IA) onde R<sup>7</sup> é H.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê um composto de Fórmula (II), onde R<sup>1</sup> é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxi metila, ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidroxi metila, trifluor metila, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, e -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

20 R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alquila; e

Y é N ou CH, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

25 Descrição Detalhada da Invenção

Como aqui usados, os termos "alquila" e "alcoxi" significam um grupo alquila reto ou ramificado ou grupo alcoxi respectivamente, contendo o número indicado de átomos

de carbono. Por exemplo, alquila C<sub>1-6</sub> significa um alquila reto ou ramificado contendo pelo menos 1 e no máximo 6 átomos de carbono.

Como aqui usado, o termo "arila" significa grupos carbocíclicos aromáticos bicíclicos ou monocíclicos tais como fenila e naftila.

Preferivelmente, R<sup>1</sup> é fenoxi metila ou fenila opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados de halogênio, hidroxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidroxi metila e trifluor metila. Mais preferivelmente, R<sup>1</sup> é fenoxi metila ou fenila substituído com um átomo de cloro, flúor, ou bromo ou um grupo metila ou trifluor metila, cujo átomo ou grupo está preferivelmente localizado na posição meta. Mais preferivelmente R<sup>1</sup> é fenila substituído com um átomo de cloro na posição meta.

Preferivelmente R<sup>2</sup> é hidrogênio ou metila. Mais preferivelmente R<sup>2</sup> é hidrogênio.

Preferivelmente, R<sup>3</sup> está ligado ao átomo de carbono meta para o anel fenila ligado. Em um composto de fórmula (IA), R<sup>3</sup> é preferivelmente CO<sub>2</sub>H. Em um composto de fórmula (II), R<sup>3</sup> é preferivelmente CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Preferivelmente, pelo menos um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio. Mais preferivelmente, ambos R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são hidrogênio.

Preferivelmente Y é CH.

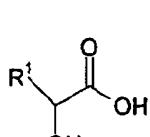
Compostos particularmente preferidos, ou compostos dos processos, da invenção incluem aqueles onde cada variável é selecionada dos grupos preferidos para cada variável. Mesmo compostos mais preferíveis da invenção incluem aqueles

onde cada variável é selecionada dos grupos mais preferíveis para cada variável.

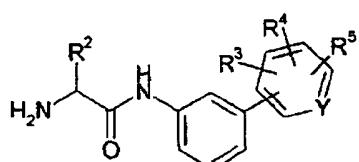
Reagentes para a transformação de um composto de fórmula (II) a um composto de fórmula (I) incluem qualquer reagente apropriado para a redução de ligações carbonil amida, por exemplo, complexos borano - éter, borano - sulfeto, borano - amina e também condições que formam borano in situ (por exemplo, boroidreto de sódio e iodo ou ácido sulfúrico). Solventes apropriados incluem hidrocarbonetos, por exemplo, tolueno ou éteres, por exemplo, tetraidrofurano. A reação pode ser convenientemente realizada sobre um substrato sólido, tal como uma pérola ou substrato padrão usado em síntese de fase - sólida. Por exemplo, um composto de fórmula (II) pode ser ligado ao substrato sólido através de grupo  $R^3$ , isto é,  $-CO_2$ -substrato sólido.

De modo a formar um composto de fórmula (IA) onde  $R^7$  é hidrogênio, a etapa de redução de um composto de fórmula (II) deve ser seguida por hidrólise do grupo éster resultante  $R^7$ .

20 Um composto de fórmula (II) pode ser preparado por  
reação de um composto de fórmula (III) com um composto de  
fórmula (IV).



1003



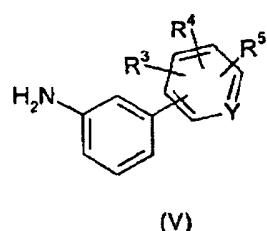
(IV)

usando um processo apropriado para formação de uma ligação amida, por exemplo, agentes de acoplamento apropriados incluem diimidas, por exemplo, diisopropil carbo diimida, di-ciclo hexil carbo diimida, ou carbonil diimidazol, hidroxi 5 triazóis e equivalentes, ou cloroformatos, enquanto solventes apropriados incluem ésteres, por exemplo, acetato de etila, éteres, solventes halogenados, N-metil pirrolidinona, acetone-nitrila ou trifluor benzeno.

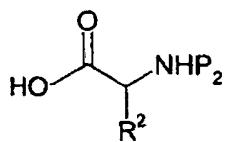
Ainda como um aspecto da presente invenção, é 10 provido um composto de fórmula (IV), onde R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> alquila; e Y é N ou CH, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Compostos de fórmula (III) são comercialmente 15 disponíveis ou podem ser preparados através de processos padrões, por exemplo, como descrito aqui nos exemplos.

Compostos de fórmula (IV) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (V)



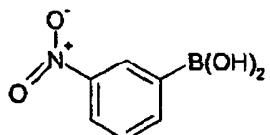
usando-se qualquer processo apropriado para formação de uma 20 ligação amida. Por exemplo, um composto de fórmula (V) pode ser tratado com um composto de fórmula (VIII)



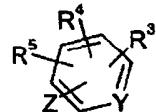
(VIII)

usando-se procedimentos padrões de acoplamento, por exemplo, agentes de acoplamento diimida, por exemplo, diisopropil carbo diimida, diciclo hexil carbo diimida ou carbonil dimidazol com um composto glicina apropriado, por exemplo, N-5 Boc-glicina, em um solvente apropriado tal como ésteres, por exemplo, acetato de etila, éteres ou hidrocarbonetos.  $\text{P}_2$  é um grupo de proteção padrão para um nitrogênio, por exemplo, butoxi carbonila.

Compostos de fórmula (V) podem ser preparados por 10 reação de um composto de fórmula (VI) com um composto de fórmula (VII) de acordo com o processo de Thompson (J. Org. Chem. 1984, 49, 5237).



(VI)



(VII)

onde Z é halogênio ou triflato, usando-se condições de acoplamento de ácido borônico apropriadas, por exemplo, paládio sobre carbono e carbonato de sódio ou 15  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (tetrakis(trifenil fosfino) paládio(0)), seguido por redução do grupo nitro usando-se processos padrões, por exemplo, sob hidrogênio usando um catalisador apropriado,

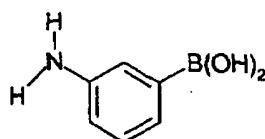
tal como paládio sobre carbono, em um solvente apropriado tal como um álcool, tetraidrofurano, DME, acetato de etila, tolueno, isoóctano, ciclo hexano ou água ou suas misturas, opcionalmente em temperatura elevada.

5 Compostos de fórmula (V) também podem ser convenientemente preparados usando-se uma reação de um - pote, de duas etapas partindo de reação de um composto de fórmula (VI) com um composto de fórmula (VII) sob condições descritas acima, isto é, na presença de um catalisador paládio sobre carbono, seguido por redução do grupo nitro sob hidrogênio, usando-se os reagentes descritos acima.

10

Compostos de fórmula (V) também podem ser preparados através de reação de um composto de fórmula (VII) com um composto de fórmula (IX) usando processos padrões de acoplamento de ácido borônico descritos acima.

15



(IX)

### Exemplos

A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes intermediários e exemplos. Todas as temperaturas estão em graus Celsius. Espectros de massa (ms) foram obtidos usando-se análise de eletrospray (ion positivo ou negativo).

20

#### 3'-amino[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila

#### Processo 1

Uma mistura de ácido 3-nitrobenzeno borônico (20g), 3-bromo benzoato de metila (27g), carbonato de sódio (14g) e paládio sobre carbono 10% (pasta úmida 50%, 1g) em metanol (120ml) foi aquecida sob refluxo por 2 hors. A mistura foi retirada de refluxo, diluída com acetato de isopropila (240ml) e resfriada para temperatura ambiente. A mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio até cessar toma, água (80ml) é adicionada e a suspensão é filtrada. O filtrado é separado e a fase orgânica é lavada com salmoura. A solução orgânica é concentrada por destilação para um baixo volume, tratada com ciclo hexano para render o composto título como um sólido bege (24,5g).

Esctro de massa  $M+H = 228$  (eletrospray).

#### Processo 2

Uma mistura de hemi - sulfato de ácido 3-amino fenil borônico (0,5g), 3-bromo benzoato de metila (0,61g), carbonato de sódio (0,57g) e paládio sobre carbono 10% (pasta úmida 50%, 30mg) em metanol (5,4ml) foi aquecida sob refluxo por 14 horas. A mistura foi retirada de refluxo, diluída com acetato de etila (20ml) e filtrada através de uma almofada de Celite, rinsando com acetato de etila. O filtrado foi lavado com água (10ml) e salmoura saturada (10ml). A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo para render o composto título como um óleo escuro, que solidifica lentamente (0,58g).

Cloridrato de 3'-amino[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila

Uma mistura de ácido 3-nitrobenzeno borônico (20g), 3-bromo benzoato de metila (27g), carbonato de sódio (14g) e paládio sobre carbono 10% (pasta úmida 50%, 1g) em metanol (120ml) foi aquecida sob refluxo por 2 horas. A mistura foi retirada de refluxo, diluída com acetato de isopropila (240ml) e resfriada para temperatura ambiente. A mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio até cessar toma, água (80ml) é adicionada e a suspensão é filtrada. O filtrado é separado e a fase orgânica é lavada com salmoura. A solução orgânica é concentrada por destilação e tratada com ácido clorídrico anidro (preparado de cloreto de acetila (19ml) e isopropanol (82ml)) para render o composto título como um sólido branco (29,5g).

Cloridrato de 3'-[(amino acetil) amino][1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila

Processo 1

Uma mistura de 3'-amino[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila (4,0g), N-t-butoxi carbonil glicina (3,24g) e dírciclo carbo diimida (3,81g) em acetato de etila (48ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, resfriada para 5°C e filtrada. O sólido foi lavado com acetato de etila (8ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso e então água. A solução orgânica é tratada com ácido clorídrico concentrado (3,5ml), agitada por toda a noite e a mistura é filtrada para render o composto título como um sólido branco (4,4g).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm: 3,84 (s amplo); 3,90 (s): 7,45 (ddd); 7,49 (dd); 7,66 (dd); 7,68 (ddd); 7,93 (ddd); 7,98 (ddd); 8,00 (dd); 8,17 (dd); 8,32 (pico amplo); 10,97 (s).

Uma mistura de ácido 3-nitrobenzeno borônico (20g), 3-bromo benzoato de metila (27g), carbonato de sódio (14g) e paládio sobre carbono 10% (pasta úmida 50%, 1g) em metanol (120ml) foi aquecida sob refluxo por 2 horas. A mistura foi retirada de refluxo, e diluída com acetato de isopropila (240ml) e resfriada para temperatura ambiente. A mistura é agitada sob uma atmosfera de hidrogênio até cessar tomada, água (80ml) é adicionada e a suspensão é filtrada. O filtrado é separado e a fase orgânica é lavada com salmoura. A solução orgânica é concentrada por destilação para um baixo volume, resfriada para temperatura ambiente e então tratada seqüencialmente com N-t-butoxi carbonil glicina (21g) e 1,3-diisopropil carbo diimida (19ml) em menos que 30°C. A mistura é agitada por 1 hora, filtrada e o sólido é lavado com ainda acetato de isopropila. Os filtrados combinados são lavados com carbonato de sódio aquoso 2M e então água. A solução orgânica é tratada com ácido clorídrico concentrado (35ml), agitada por toda a noite e a mistura é filtrada para render o composto título como um sólido branco (33g).

3'-[([(2S)-2-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etanoil] amino} acetil) amino[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila

Uma suspensão de cloridrato de 3'-[(amino acetil) amino][1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila (50g) em acetato de etila (350ml) é tratada com carbonato de sódio aquoso 1M (250ml) em temperatura ambiente. A fase aquosa inferior é

descartada, hidrato de 1-hidroxi benzotriazol (10g) e então diciclo hexil carbo diimida (30,6g) são adicionados à fase orgânica e a mistura é resfriada para aproximadamente 10°C. Esta mistura é tratada com uma solução de ácido (R)-3-cloro 5 mandélico (5,8g) em acetato de etila (40ml) por aproximadamente 1 hora. A mistura é agitada por várias horas e filtrada. O filtrado é lavado com bicarbonato de sódio aquoso 6% peso / peso e água, e a fase orgânica é concentrada para baixo volume. Isopropanol é adicionado e a solução orgânica 10 é ainda concentrada para baixo volume. A solução orgânica é aquecida a 70°C, tratada com água, resfriada para temperatura ambiente e a mistura é filtrada para render o composto título (60g).

Espectro de massa M+H = 453/455 (eletrospray).

15 Cloridrato de 3'-[(2-{[(2R)-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etil] amino} etil) amino][1,1'-bifenil-3-carboxilato de metila]

Processo 1

Uma solução de 3'-[({(2S)-2-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etanoil] amino}acetil) amino][1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila (10g) em tetraidrofuran (40ml) é aquecida a 40-60°C e tratada com uma solução de complexo borano - tetraidrofuran 1M em tetraidrofuran (51ml) por 15-60 minutos. A mistura é aquecida nesta temperatura por aproximadamente 2 horas, então tratada com ainda complexo borano - tetraidrofuran 1M em tetraidrofuran (6,7ml). Após aproximadamente 2 horas, ainda complexo de borano - tetraidrofuran 1M em tetraidrofuran (4,4ml) é adicionado. A reação é

agitada por toda a noite nesta temperatura, e então metanol (13ml) é adicionado. Uma solução de cloreto de hidrogênio anidro (preparada de cloreto de acetila (4,7ml) e metanol (50ml) é adicionada à mistura, e a suspensão resultante é 5 concentrada para baixo volume, diluída com acetato de etila, resfriada para 0-5°C e filtrada para render o composto título como um sólido branco (8,2g).

Processo 2

Uma suspensão de 3'-[[(2S)-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etanoil] amino} acetil] amino][1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila (10g) em tolueno (44ml) é aquecida a 100°C e tratada com uma solução de complexo de borano - sulfeto de dimetila (4,9ml) por 60-120 minutos. A mistura é aquecida por ainda 1-4 horas e tratada com etanol (44ml). Ácido clorídrico concentrado (5,6ml) é adicionado, e a suspensão é agitada por 2-20 horas e filtrada para render o composto título como um sólido branco (6,6g).

Espectro de massa M+H = 425/427 (eletrospray).

Cloridrato de ácido 3'-[(2-[(2R)-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etil] amino} etil] amino][1,1'-bifenil]-3-carboxílico

Uma suspensão de cloridrato de 3'-[(2-[(2R)-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etil] amino} etil] amino][1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metila (10g) e metanol (67ml) a 25 40-50°C é tratada com hidróxido de sódio aquoso 1,5N (60ml) e mantida nesta temperatura por pelo menos 1 hora. Esta solução é adicionada a uma solução de ácido clorídrico concentrado (10ml) em água (20ml) e metanol (33ml) a 50°C. A re-

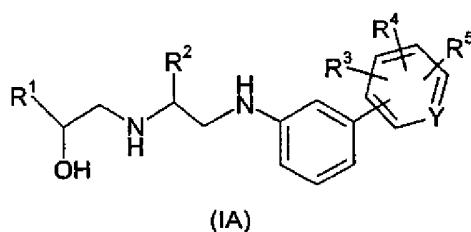
sultante suspensão é resfriada para temperatura ambiente e filtrada para render o composto título (8g).

Espectro de massa  $M+H = 411/413$  (eletrospray)

$^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 3,06 (dd); 3,17 (t); 3,25 (dd); 3,52 (t); 5,07 (d); 6,10 (pico amplo); 6,36 (pico amplo); 6,70 (dd); 6,89 (d); 6,92 (s); 7,23 (dd); 7,38 (m, amplo); 7,47 (s); 7,57 (dd); 7,86 (d); 7,92 (d); 8,14 (s); 9,03 (pico amplo); 9,41 (pico amplo 1); 13,04 (pico amplo).

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula (IA):



onde  $R^1$  é um grupo fenila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, alcóxi  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$ , hidróxi metila e trifluor metila, onde cada  $R^6$  é independentemente hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ ;

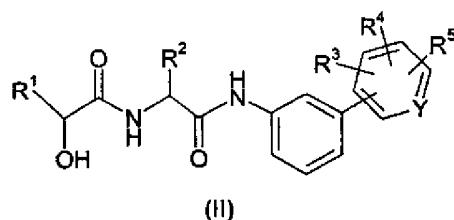
$R^2$  é hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$ ;

10  $R^3 CO_2R^7$  onde  $R^7$  é hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$ ;

$R^4$  e  $R^5$  são, independentemente, hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$ ; e

Y é N ou CH, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável,

**CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a etapa de reduzir os grupos carbonil amida de um composto de fórmula (II):



15 onde  $R^1$  é um grupo fenila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, alcóxi  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$ , hidróxi metila

e trifluor metila, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio ou alquila C<sub>1-4</sub>;

R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, independentemente, hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>; e Y é N ou CH, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e opcionalmente a etapa de hidrólise do resultante grupo éster R<sup>7</sup> na fórmula (IA) para produzir um composto de Fórmula (IA) onde R<sup>7</sup> é H.

10 2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>1</sup> representa fenila opcionalmente substituído com um, dois ou três substituintes selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, alcóxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidróxi metila e trifluor metila.

15 3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>1</sup> representa fenila substituído com um átomo de cloro, flúor ou bromo, ou um grupo metila ou trifluor metila.

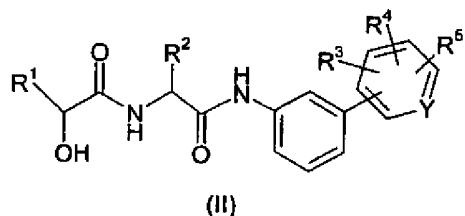
20 4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>2</sup> é hidrogênio ou metila.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio.

25 6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito composto de Fórmula (IA) é selecionado do grupo consistindo em:

ácido (R)-5-[3-[[2-[[2-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etil] ami-  
no] etil] amino] fenil]-3-piridino carboxílico;  
ácido 3'-[[2R-[[2-(3-cloro fenil)-2R-hidroxi etil] amino]  
propil] amino]-[1,1'-bifenil]-2,4-dicarboxílico;  
5 ácido (R)-3'-[[2-[(2-hidroxi-3-fenoxi propil) amino] etil]  
amino-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico;  
ácido (R)-3'-[[2-[[2-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etil] amino]  
etil] amino]-[1,1'-bifenil]-2-metil-5-carboxílico;  
ácido (R)-3'-[[2-[[2-(3-cloro fenil)-2-hidroxi etil] amino]  
10 etil] amino]-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico; e seus sais far-  
maceuticamente aceitáveis.

7. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser da  
fórmula (II) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável:



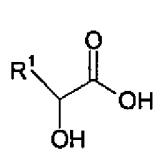
onde  $R^1$  é um grupo fenila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi,  $C_{1-6}$  alcoxi,  $C_{1-6}$  alquila, hidróxi metila e trifluor metila, onde cada  $R^6$  é independentemente hidrogênio ou alquila  $C_{1-4}$ ;

$R^2$  é hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$ ;

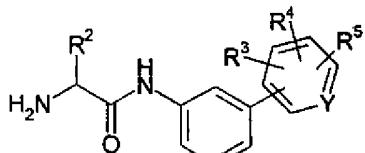
20 R<sup>3</sup> é -CO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-6</sub>;

$R^4$  e  $R^5$  são, independentemente, hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$ ; e  
Y é N ou CH.

8. Processo para a preparação de um composto de fórmula (II), conforme definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender a reação de um composto de fórmula (III) com um composto de fórmula (IV), para 5 formar uma ligação amida

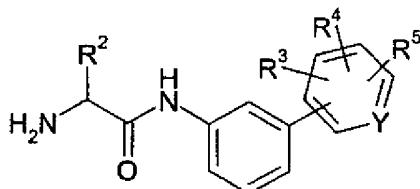


(III)



(IV)

9. Composto de fórmula (IV) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



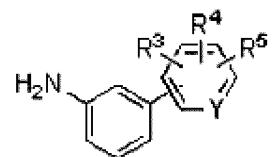
(IV)

**CARACTERIZADO** pelo fato de que:

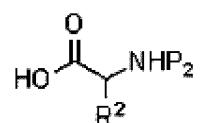
- R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>;
- 10 R<sup>3</sup> é -CO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, independentemente, hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>; e Y é N ou CH.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula (IV) é 15 preparado pelo método que compreende a reação de um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VIII) para formar uma ligação amida, em que o substituinte P<sub>2</sub> é butoxicarbonil, terc-butoxicarbonil ou outro grupo de proteção para ni-

trigênio, seguido por desproteção para formar o composto de fórmula (IV),



(V)



(VIII)

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ARIL ETANOL AMINA TENDO PROPRIEDADES ANTI - OBESIDADE E ANTI - DIABÉTICAS"

5           Processo para a preparação de um composto de fórmula (IA) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; onde R<sup>1</sup> é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxy metila, ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidroxi metila, trifluor metila, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, e -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio, ou alquila C<sub>1-4</sub>; R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, ou -CO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-6</sub>; e Y é N ou CH compreendendo a etapa de preparação de uma diamida de fórmula (II) ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; onde R<sup>1</sup> é um grupo arila, piridila, tiazolila, fenoxy metila, ou pirimidila, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidroxi, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquila C<sub>1-6</sub>, hidroxi metila, trifluor metila, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, e -NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, onde cada R<sup>6</sup> é independentemente hidrogênio, ou alquila C<sub>1-4</sub>; R<sup>2</sup> é hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> é CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> onde R<sup>7</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente hidrogênio, alquila C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>alquila C<sub>1-6</sub>; e

10           Y é N ou CH.

15           25

