

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: <b>2010.10.20</b>	(73) Titular(es): <b>DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED</b> <b>3-5-1 NIHONBASHI-HONCHO CHUO-KU</b> <b>TOYKO 103-8426</b>	<b>JP</b>
(30) Prioridade(s): <b>2009.10.21 JP 2009242884</b>		
(43) Data de publicação do pedido: <b>2012.08.29</b>	(72) Inventor(es): <b>TAKESHI KURIBAYASHI</b> <b>HIDEKI KUBOTA</b> <b>NAOKI TANAKA</b> <b>TAKESHI FUKUDA</b> <b>TAKASHI TSUJI</b>	<b>JP</b> <b>JP</b> <b>JP</b> <b>JP</b> <b>JP</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.08.26</b> <b>226/2015</b>	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b>	<b>PT</b>

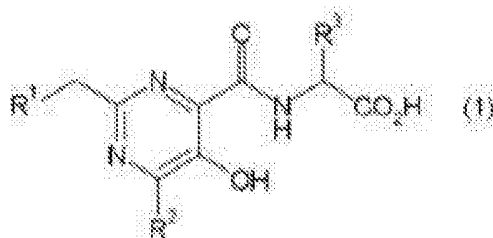
(54) Epígrafe: **DERIVADO DE 5-HIDROXIPYRIMIDINO-4-CARBOXAMIDA**

(57) Resumo:

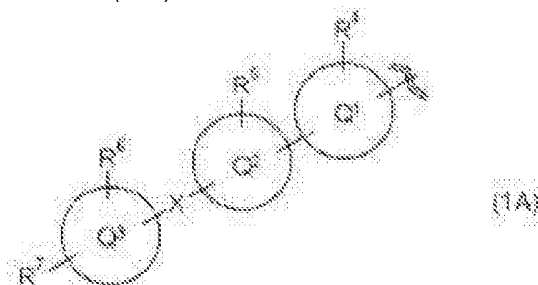
A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM COMPOSTO QUE INTENSIFICA A PRODUÇÃO DE ERITROPOIETINA. A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM COMPOSTO REPRESENTADO PELA FÓRMULA (1) [EM QUE, R1: FÓRMULA (1A): (EM QUE, R4 E R5: H, HALOGÉNEO OU ALQUILO; R6: H, HALOGÉNEO, ALQUILO OU SEMELHANTES; R7: HIDROXIALQUILO SUBSTITUÍVEL, HIDROXI- HALOALQUILO SUBSTITUÍDO, ALCOXIALQUILO SUBSTITUÍVEL, OU SEMELHANTES; SUBSTITUINTE &#61537;; OXO, HIDROXILO, AMINO, E SEMELHANTES; ANEL Q1: UM GRUPO HETEROCÍCLICO MONOCÍCLICO; ANEL Q2: UM GRUPO DE ANEL HIDROCARBONETO MONOCÍCLICO, OU UM GRUPO HETEROCÍCLICO MONOCÍCLICO; ANEL Q3: UM GRUPO DE ANEL HIDROCARBONETO MONOCÍCLICO OU UM GRUPO HETEROCÍCLICO MONOCÍCLICO; X: UMA LIGAÇÃO SIMPLES, METILENO, ETILENO OU SEMELHANTES]; R2: ALQUILO, OU METILSULFANILO; E R3: H, OU METILO], OU SEMELHANTES.

RESUMO**"DERIVADO DE 5-HIDROXIPYRIMIDINO-4-CARBOXAMIDA"**

A presente invenção proporciona um composto que intensifica a produção de eritropoietina. A presente invenção proporciona um composto representado pela fórmula (1)



[em que, R<sup>1</sup>: fórmula (1A):



(em que, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup>: H, halogéneo ou alquilo; R<sup>6</sup>: H, halogéneo, alquilo ou semelhantes; R<sup>7</sup>: hidroxialquilo substituível, hidroxihaloalquilo substituído, alcoialquilo substituível, ou semelhantes; substituinte  $\alpha$ : oxo, hidroxilo, amino, e semelhantes; anel Q<sup>1</sup>: um grupo heterocíclico monocíclico; anel Q<sup>2</sup>: um grupo de anel hidrocarboneto monocíclico, ou um grupo heterocíclico monocíclico; anel Q<sup>3</sup>: um grupo de anel hidrocarboneto monocíclico ou um grupo heterocíclico monocíclico; X: uma ligação simples, metileno, etileno ou semelhantes]; R<sup>2</sup>: alquilo, ou metilsulfanilo; e R<sup>3</sup>: H, ou metilo], ou semelhantes.

**DESCRIÇÃO****"DERIVADO DE 5-HIDROXIPYRIMIDINO-4-CARBOXAMIDA"****CAMPO TÉCNICO**

O presente invento relaciona-se com compostos de peso molecular baixo tendo uma actividade de intensificação da produção de eritropoietina.

**TÉCNICA ANTERIOR**

A eritropoietina (a seguir designada por EPO) é uma hormona glicoproteína que é essencial para a hematopoiese de eritrócitos. É normalmente segregada nos rins e promove a produção de eritrócitos actuando nas células estaminais de eritrócitos presentes na medula óssea. Em doenças apresentando uma diminuição na produção intrínseca de EPO (tal como falha renal crónica), visto que a produção de eritrócito diminui e são apresentados sintomas de anemia, é providenciado tratamento na forma de terapia de substituição usando EPO recombinante de gene humano. Contudo, esta EPO recombinante de gene humano tem sido indicada como tendo limitações tais como a de ser uma preparação biológica e estar associada a custos de saúde elevados, sendo pouco conveniente devido a ser uma injeção e ter antigenicidade.

Por outro lado, compostos tais como derivados de piridina, derivados de cinolina, derivados de quinolina, derivados de isoquinolina (ver documentos Patentes 1 a 6 e 8), derivados de 6-hidroxi-2,4-dioxo-tetra-hidropirimidina (ver documento Patente 7) ou derivados de 4-hidroxipirimidino-5-carboxamida (ver documento Patente 9) são conhecidos como sendo indutores de baixo peso molecular da EPO. Além disso, os derivados de 5-hidroxipirimidino-4-carboxamida (Publicação Internacional N°. WO 2009/131127 ou Publicação Internacional N°. WO 2009/131129) são conhecidos.

[Documentos da Técnica Anterior]

[Documentos Patente]

[Documento Patente 1] Publicação Internacional N°  
WO 2003/049686

[Documento Patente 2] Publicação Internacional N°  
WO 2003/053997

[Documento Patente 3] Publicação Internacional N°  
WO 2004/108681

[Documento Patente 4] Publicação Internacional N°  
WO 2006/133391

[Documento Patente 5] Publicação Internacional N°  
WO 2007/038571

[Documento Patente 6] Publicação Internacional N°  
WO 2007/136990

[Documento Patente 7] Publicação Internacional N°  
WO 2007/150011

[Documento Patente 8] Publicação Internacional N°  
WO 2008/002576

[Documento Patente 9] Publicação Internacional N°  
WO 2009/117269.

WO 2008/089051 revela compostos com um núcleo 5-carboxamida-4-hidroxipirimidin-6-ona (em que a parte carboxamida pode ser uma parte carbonilo glicina) que aumenta a produção de EPO e são úteis no tratamento de anemia.

### **REVELAÇÃO DO INVENTO**

#### Objectivo do Invento

Os inventores do presente invento conduziram estudos com o propósito de providenciar novos compostos de peso molecular baixo que tenham uma actividade de intensificação da produção de EPO superior e que sejam úteis para o tratamento de doenças causadas pela EPO diminuída, e com o propósito de providenciar um medicamento contendo tais compostos.

#### [Meios para Atingir o Objectivo]

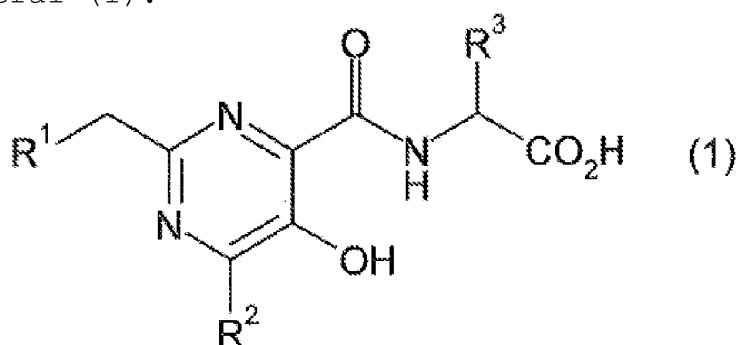
De modo a resolver os problemas supramencionados, os inventores do presente invento verificaram que novos

compostos tendo uma estrutura 5-hidroxipirimidino-4-carboxamida têm uma actividade de intensificação da produção de EPO superior e que são eficazes para tratar doenças causadas por EPO diminuída, conduzindo assim à realização do presente invento.

De acordo com o presente invento, são providenciados novos compostos de 5-hidroxipirimidino-4-carboxamida representados pela fórmula geral (1), ésteres destes farmacologicamente aceitáveis ou sais destes farmacologicamente aceitáveis (a seguir colectivamente referidos como compostos do presente invento).

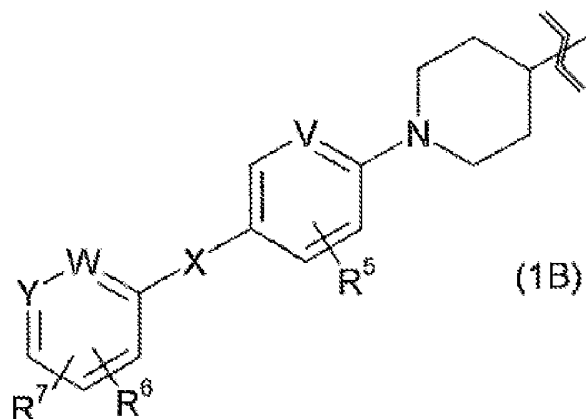
Nomeadamente, o presente invento relaciona-se com o seguinte:

(1) um composto representado pela seguinte fórmula geral (1):



em que,

R<sup>1</sup> representa um grupo representado pela seguinte fórmula geral (1B):



em que,

$R^5$  representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo  $C_1-C_6$  alquilo,

$R^6$  representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo carbamoílo, um grupo  $C_1-C_6$  alquilcarbamoílo, ou um grupo  $(C_1-C_6 \text{ alquilo})(C_1-C_6 \text{ alquilo})\text{carbamoílo}$ .

$R^7$  representa um grupo hidroxi- $C_1-C_6$  alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo hidroxi-halo- $C_1-C_6$  alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo  $(C_1-C_6 \text{ alcoxi})\text{carbonilo}$  o qual pode ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo  $C_1-C_6 \text{ alcoxi } C_1-C_6 \text{ alcoxi } C_1-C_6 \text{ alquilo}$  o qual pode ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo hidroxi  $C_1-C_6 \text{ alcoxilo}$  o qual pode

ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxycarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino o qual pode ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , ou um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituinte independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ ; o grupo substituinte  $\alpha$  representa um grupo consistindo de um grupo oxo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo carboxilo, um grupo carbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino, um grupo hidroximino, e um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoximino,

V, W e T, cada um independentemente, representa



um átomo de carbono tendo 1 átomo de hidrogénio ou um átomo de azoto, e X representa uma ligação simples, metileno, ou etileno,

$R^2$  representa um grupo  $C_1-C_3$  alquilo ou um grupo metilsulfanilo, e

$R^3$  designa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, um éster deste farmacologicamente aceitável, ou um sal deste farmacologicamente aceitável,

(2) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com (1) acima, em que  $R^2$  é um grupo metilo ou um grupo metilsulfanilo,

(3) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com (1) acima, em que  $R^2$  é um grupo,

(4) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (3) acima, em que  $R^2$  é um átomo de hidrogénio,

(5) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (4) acima, em que  $R^5$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo metilo,

(6) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (4) acima, em que  $R^5$  é um átomo de hidrogénio,

(7) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (6) acima, em que  $R^6$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, ou um grupo metilo,

(8) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (6) acima, em que  $R^6$  é um átomo de hidrogénio,

(9) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com (1) a (8) acima, em que  $R^7$  representa um grupo hidroxil  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo hidroxil-halo  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo  $C_1-C_6$  alcoxi  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo hidroxil  $C_1-C_6$  alcoxi  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo  $(C_1-C_6$  alcoxi)carbonilo, um grupo  $C_1-C_6$  alcoxi  $C_1-C_6$  alcoxi  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo hidroxil  $C_1-C_6$  alcoxilo, um grupo  $C_1-C_6$  alquilcarbamoílo, um grupo  $(C_1-C_6$  alquil)( $C_1-C_6$  alquil) carbamoílo, um grupo hidroxil  $C_1-C_6$  alquilcarbamoílo, um grupo  $C_1-C_6$  alcoxilcarbamoílo, um grupo  $C_1-C_6$  alquilcarbamoil  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo  $(C_1-C_6$  alquil)( $C_1-C_6$  alquil)carbamoil  $C_1-C_6$  alquilo, ou um grupo hidroxil  $C_1-C_6$  alquilcarbamoil  $C_1-C_6$  alquilo,

(10) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (8) acima, em que R<sup>7</sup> é um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo,

(11) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) ou (8) acima, em que R<sup>7</sup> é um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo 1-metoximetoxi-etilo, um grupo 2-hidroxi-etoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, ou um grupo dimetilcarbamoilmetilo,

(12) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (11) acima, em que X é uma ligação simples ou metileno,

(13) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (4) acima, em que:

R<sup>5</sup> representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

R<sup>6</sup> representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo carbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo,

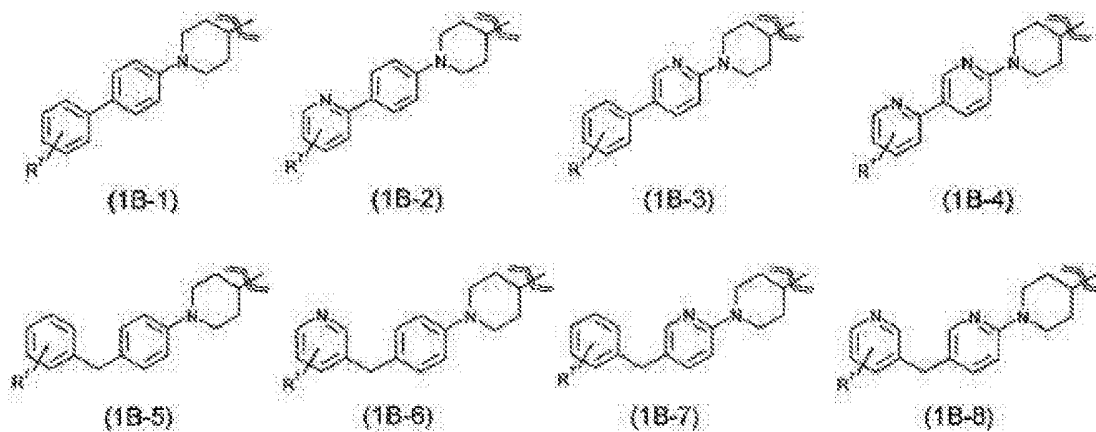
R<sup>7</sup> representa um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbanoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo

dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoilo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo, e

X representa uma ligação simples ou metileno,

(14) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (4) acima, em que

R<sup>1</sup> representa um grupo representado por qualquer uma das seguintes fórmulas gerais de (1B-1) até (1B-8)



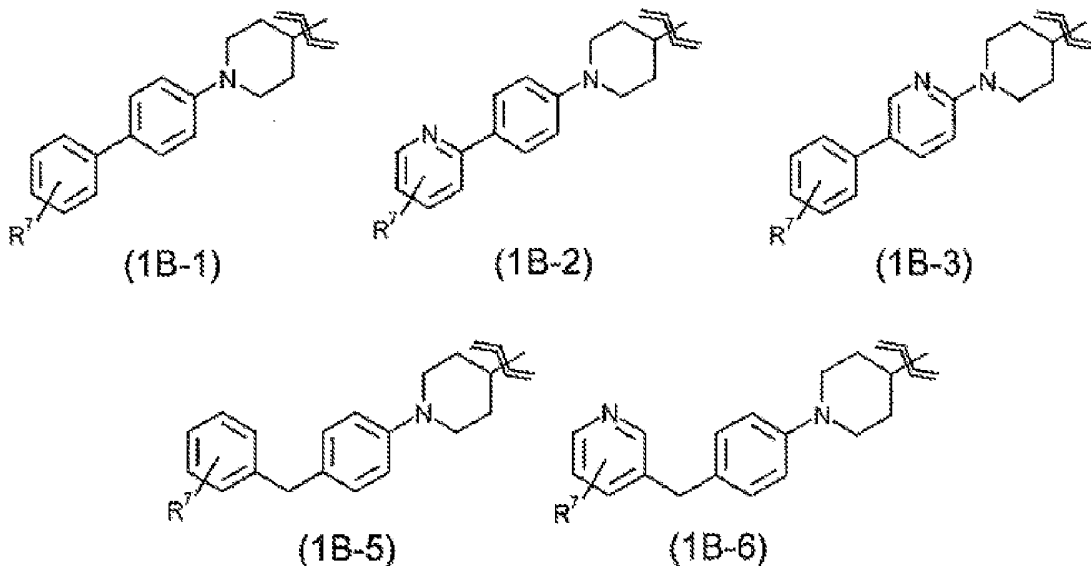
em que,

R<sup>7</sup> representa um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxi-

propilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxi-etoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo,

(15) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (4) acima, em que

R<sup>1</sup> representa um grupo representado por qualquer uma das seguintes fórmula geral (1B-1), fórmula geral (1B-2), fórmula geral (1B-3), fórmula geral (1B-5), ou fórmula geral (1B-6)



em que,

R<sup>7</sup> representa um grupo hidroximetilo, um grupo 1-

hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo,

(16) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (13) a (15) acima, em que R<sup>7</sup> representa grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, ou um grupo dimetilcarbamoilmetilo,

(17) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (13) a (15) acima, em que, no caso em que R<sup>7</sup> representa um grupo tendo um grupo hidroxilo

(um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo hidroxil-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, ou um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), o grupo hidroxilo forma uma ligação éster com um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcanoílo,

(18) um composto ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com (1) acima, seleccionado a partir dos seguintes:

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[2-({1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxietil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxietil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxipropil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,



Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([2-([1-[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-6-metil-2-([1-[4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)pirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([2-([1-[4'-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[4-(hidroximetil)benzil]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[3-(hidroximetil)benzil]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido {[ (5-hidroxi-2-{{1-(4-{5-[1-(metoximetoxi) etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il) carbonil] amino}acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(hidroximetil) piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[2-(etoxicarbonil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido {[ (5-hidroxi-2-{{1-(4-{{6-(2-hidroxi)etoxi) piridin-3-il]metil}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il) carbonil] amino}acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil) fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxi)propil)

fenil]piridin-2-il)piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)fenil]piridin-2-il)piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido ({[2-({1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[2-({1-[3'-cloro-4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxibutil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido {[5-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-{{1-(4'-{(2,2-dimetilpropanoil)oxi}metil)bifenil-4-il}piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il}carbonil]amino]acético,

Ácido {[2-{{1-(4'-{(2,2-dimetilpropanoil)oxi}metil)bifenil-4-il}piperidin-4-il]metil}-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil]amino]acético,

Ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(metoximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({{[2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({{[2-({1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({{[2-({1-[2-fluoro-4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({{[2-({1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({{[2-({1-[3',5'-difluoro-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ({{[2-({1-[3',5'-dicloro-4'-(hidroximetil)

bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-  
metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)  
bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-  
metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido [(5-hidroxi-2-({1-{4'-[2-hidroxi-3-metoxi-  
propil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-  
4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({2-[4'-(3-hidroxi-  
propil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-  
il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-  
isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-  
metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido [(2-[(1-{5-[3-fluoro-4-(hidroximetil) fe-  
nil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-  
metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido [(2-[(1-{5-[3-cloro-4-(hidroximetil) fe-  
nil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-  
metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético, ou

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil)-3-  
metilfenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-  
metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

(19) uma composição farmacêutica contendo como um ingrediente activo um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (1) a (18) acima,

(20) uma composição farmacêutica de acordo com (19) acima, para a profilaxia e/ou tratamento de anemia,

(21) uma composição farmacêutica de acordo com (20) acima, em que a anemia é uma anemia nefrogénica, anemia de prematuridade, anemia incidental a doenças crónicas, anemia incidental a quimioterapia do cancro, anemia cancerosa, anemia associada a inflamação, ou anemia incidental a falha cardíaca congestiva,

(22) uma composição farmacêutica de acordo com (20) acima, em que a anemia é anemia incidental a doença renal crónica,

(23) uma composição farmacêutica de acordo com (19) acima, para produzir eritropoietina,

(24) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (1) ou (18) acima, para usar como um medicamento,

(25) um composto, éster deste farmacologicamente

aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com qualquer um de (1) a (18) acima, para usar num método para o tratamento ou profilaxia de anemia,

(26) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com (25) acima, em que a anemia é uma anemia nefrogénica, anemia de prematuridade, anemia incidental a doenças crónicas, anemia incidental a quimioterapia do cancro, anemia cancerosa, anemia associada a inflamação, ou anemia incidental a falha cardíaca congestiva, ou

(27) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com (25) acima, em que a anemia é anemia incidental a doença renal crónica.

Num aspecto, o presente invento providencia:

(28) um composto, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável de acordo com (1) acima, em que:

R<sup>6</sup> representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, e

R<sup>7</sup> representa um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo



hidroxi-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente substituídos a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxycarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , ou um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ .

O composto do presente invento representado pela fórmula geral supra mencionada (1) tem um esqueleto de 5-hidroxipirimidino-4-carboxamida. Um substituinte na posição 2 do dito anel pirimidina tem 3 grupos cíclicos, e os ditos grupos cíclicos têm um substituinte específico. O composto do presente invento, éster deste farmacologicamente aceitável, ou sal deste farmacologicamente aceitável tem uma actividade de intensificação da produção de EPO superior.

O que se segue fornece uma explicação de substituintes no composto do presente invento.

Um "átomo de halogéneo" nas definições de R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> refere-se a um átomo de fluor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, de preferência um átomo de fluor.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo" na definição de R<sup>2</sup> refere-se a um grupo de cadeia alquílica linear ou ramificada tendo 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos incluem um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo propilo, e um grupo isopropilo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" nas definições de R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup> refere-se a um grupo de cadeia alquílica linear ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo propilo, um grupo isopropilo, um grupo butilo, um grupo s-butilo, um grupo t-butilo, um grupo pentilo, um grupo isopentilo, um grupo 2-

metilbutilo, um grupo neopentilo, um grupo 1-etilpropilo, um grupo hexilo, um grupo 4-metilpentilo, um grupo 3-metilpentilo, um grupo 2-metilpentilo, um grupo 1-metilpentilo, um grupo 3,3-dimetilbutilo, um grupo 2,2-dimetilbutilo, um grupo 1,1-dimetilbutilo, um grupo 1,2-dimetilbutilo, um grupo 1,3-dimetilbutilo, um grupo 2,3-dimetilbutilo, um grupo 2-etilbutilo e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo é de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo.

Um grupo "hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual um ou mais átomos de hidrogénio (de preferência 1 ou 2 átomos de hidrogénio) do supra mencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" são substituídos por um grupo hidroxilo. Exemplos incluem um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxipentilo, e semelhantes. O grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo é de preferência um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, com maior preferência um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo.

Um "grupo hidroxi-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 ou 2 átomos de hidrogénio no átomo de carbono do supra mencionado "grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" são substituídos com um supra mencionado "átomo de halogéneo". Exemplos incluem um 1-fluoro-2-hidroxietilo, 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, 1-fluo-

ro-2-hidroxipropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, 1,1-difluoro-3-hidroxipropilo, 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, e semelhantes. O grupo hidroxi-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo é de preferência um grupo hidroxi-halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, com maior preferência um grupo hidroxi-halo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogênio do supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" é substituído com o "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" seguinte. Exemplos incluem um grupo metoximetilo, um grupo metoxietilo, um grupo metoxipropilo, um grupo metoxibutilo, um grupo etoximetilo, um grupo etoxietilo, um grupo etoxipropilo, um grupo etoxibutilo, um grupo metoxipentilo, e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo é de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" na definição do substituinte  $\alpha$  refere-se a um grupo no qual o supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" está ligado ao átomo de oxigênio. Exemplos incluem um grupo metoxilo, um grupo etoxilo, um grupo n-propoxilo, um grupo n-butoxilo, um grupo s-butoxilo, um grupo t-butoxilo, um grupo n-pentoxilo, e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo é de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxilo, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alcoxilo.

Um "grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" na definição do

substituente  $\alpha$  refere-se a um grupo no qual 1 ou 2 átomos de hidrogénio do supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" são substituídos pelo supramencionado "átomo de halogéneo". Exemplos incluem um grupo fluorometoxilo, um grupo clorometoxilo, um grupo 1-fluoroetoxilo, um grupo 1-cloroetoxilo, um grupo 2-fluoroetoxilo, um grupo 1,2-difluoropropoxilo, e semelhantes. O grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo é de preferência um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxilo, com maior preferência um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxilo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoximino" na definição de um grupo substituinte  $\alpha$  refere-se a um grupo no qual um supra mencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" está ligado a um grupo imino. Exemplos incluem metoximino, etoximino, n-propoximino, isopropoximino, n-butoximino, isobutoximino, s-butoximino, t-butoximino, n-pentoximino, isopentoximino, 2-metilbutoximino, e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoximino é de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoximino, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoximino.

Um "grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual um supra mencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" está ligado a um grupo carbonilo. Exemplos incluem um grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, um grupo n-propoxicarbonilo, um grupo n-butoxicarbonilo, e semelhantes. O grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo é de preferência um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi)carbonilo, com maior preferência grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxi)carbonilo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio do C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo do supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" é substituído com um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" supramencionado. Exemplos incluem um grupo metoximetoximetilo, um grupo etoximetoximetilo, um grupo metoximetoxietilo (e.g., um grupo 1-metoximetoxietilo), um grupo 2-etoximetoxietilo, um grupo 3-metoximetoxipropilo, e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo é de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo.

Um "grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio do supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" é substituído com um grupo hidroxilo. Exemplos incluem um grupo hidroximetoxilo, um grupo hidroxietoxilo (e.g., um grupo 2-hidroxietoxilo), um grupo 2-hidroxipropoxilo, e semelhantes. O grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo é de preferência um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxilo, com maior preferência grupo hidroxíC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxilo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo" nas definições de R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio do grupo carbamoílo é substituído com um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" supramencionado. Exemplos incluem um grupo metilcarbamoílo, um grupo etilcarbamoílo, um grupo propilcarbamoílo, e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo é de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbamoílo, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilcarbamoílo.

Um "grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo" nas definições de R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 2 átomos de hidrogénio do grupo carbamoílo são substituídos com o "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" supramencionado. Exemplos incluem um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metiletilcarbamoílo, um grupo metilpropilcarbamoílo, um grupo dietilcarbamoílo, e semelhantes. O grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo é de preferência um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)carbamoílo, com maior preferência grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquil)carbamoílo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxicarbamoílo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio de um grupo carbamoílo é substituído com um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo" supramencionado. Exemplos incluem um grupo metoxicarbamoílo, um grupo etoxicarbamoílo, um grupo n-propoxicarbamoílo, e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxicarbamoílo é de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxicarbamoílo, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcoxicarbamoílo.

Um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio de um "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" supramencionado é substituído com um supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo". Exemplos incluem um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo etilcarbamoilmetilo, um grupo propilcarbamoilmetilo, um grupo metilcarbamoíletilo, um grupo etilcarbamoíletilo, e semelhantes. O grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo é

de preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, com maior preferência um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo.

Um "grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio do supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" é substituído com um supramencionado "grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoilo". Exemplos incluem um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo etilmetilcarbamoilmetilo, e semelhantes. O grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo é de preferência um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, com maior preferência um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquil) (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo.

Um "grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino" nas definições de R<sup>7</sup> e grupo substituinte  $\alpha$  refere-se a, por exemplo, um grupo no qual um grupo alcanóilo de cadeia linear ou ramificada tendo 2 a 7 átomos de carbono (e.g., um grupo acetilo, um grupo propionilo, um grupo butirilo, um grupo isobutirilo, um grupo pentanoóilo, um grupo pivaloóilo, um grupo valerilo, um grupo isovalerilo, um grupo hexanoóilo, um grupo heptanoóilo, e semelhantes) está ligado a um grupo amino. Exemplos incluem um grupo acetilamino, um grupo propionilamino, um grupo butirilamino, um grupo isobutirilamino, um grupo pentanoilamino, e semelhantes. O grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino é de preferência um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alcanoilamino, com maior preferência um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcanoilamino.

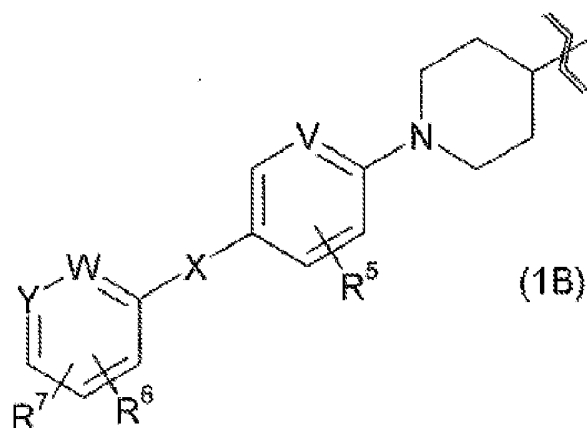


Um "grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio de um supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" é substituído por um supramencionado "grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoil-amino". Exemplos incluem um grupo acetilaminometilo, um grupo propionilaminometilo, um grupo butirilaminometilo, um grupo isobutirilaminometilo, um grupo pentanoilaminometilo, e semelhantes. O grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo é de preferência um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, com maior preferência um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo.

Um "grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" na definição de R<sup>7</sup> refere-se a um grupo no qual um átomo de hidrogénio no átomo de oxigénio de um supramencionado "grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo" é substituído com um supramencionado "grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóilo". Exemplos incluem um grupo acetiloximetilo, um grupo propioniloxietilo, um grupo butiriloximetilo, um grupo isobutiriloximetilo, um grupo pentanoíloximetilo, e semelhantes. O grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo é de preferência um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> alcanóiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, com maior preferência um grupo grupo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alcanóiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilo. É preferido que W e Y não representem um átomo de azoto.

R<sup>1</sup> no composto do presente invento é explicado a seguir.

No composto do presente invento, R<sup>1</sup> refere-se a um grupo representado pela seguinte fórmula geral (1B).



Na fórmula geral (1B) acima, R<sup>5</sup> refere-se a um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, e R<sup>6</sup> refere-se a um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo carbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo.

No presente invento, R<sup>5</sup> é, de preferência, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo metilo, e com maior preferência um átomo de hidrogénio.

No presente invento, R<sup>6</sup> é, de preferência, um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo metilo, e com maior preferência um átomo de hidrogénio, um átomo de cloro, ou um grupo metilo, e mesmo com maior preferência um átomo de hidrogénio.

No presente invento, R<sup>7</sup> é um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo hidroxi-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquicarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil) carbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxycarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo

substituente  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , e o grupo substituinte  $\alpha$  refere-se a um grupo consistindo de um grupo oxo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo carboxilo, um grupo carbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino, um grupo hidroximino, e um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoximino.

O grupo substituinte  $\alpha$  no presente invento é de preferência um grupo consistindo de um grupo hidroxilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo e um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino, com maior preferência um grupo consistindo de um grupo hidroxilo e um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxilo.

No presente invento, R<sup>7</sup> é de preferência um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo di-hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino)hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil-halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo di-hidroxil-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxil-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (halo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxil-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino)hidroxil-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo di-hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um

grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alcanoilamino)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi)carbonilo, um grupo (hidroxiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi)carbonilo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi)carbonilo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi)carbonilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo di-hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino-hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)carbamoílo, um grupo (hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)carbamoílo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)carbamoílo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)carbamoílo, um grupo di-hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino)hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxycarbamoílo, um grupo hidroxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxycarbamoílo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

alcoxi)carbamoílo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi)-carbamoílo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, ou um grupo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>alcanoilamino)hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, com maior preferência um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxí halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo, um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxícarbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, ou um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, mesmo com maior preferência um grupo hidroxí-metilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo,

um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo, e particularmente de preferência um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, ou um grupo dimetilcarbamoilmetilo

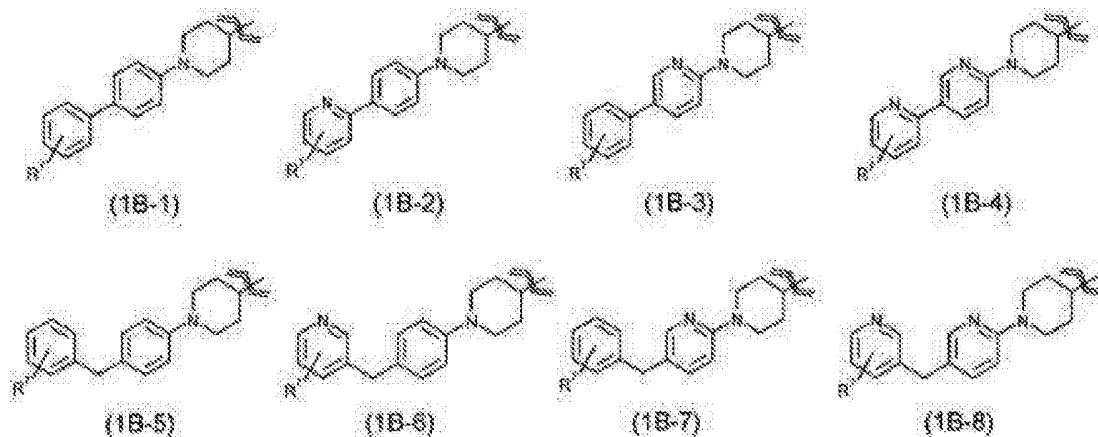
No presente invento, X é de preferência uma ligação simples ou metileno, e com maior preferência uma ligação simples.

No presente invento, R<sup>1</sup> é de preferência um grupo representado pela fórmula geral (1B) na qual, V, W, e Y cada um independentemente se refere a um átomo de carbono tendo 1 átomo de hidrogénio ou um átomo de azoto, X refere-

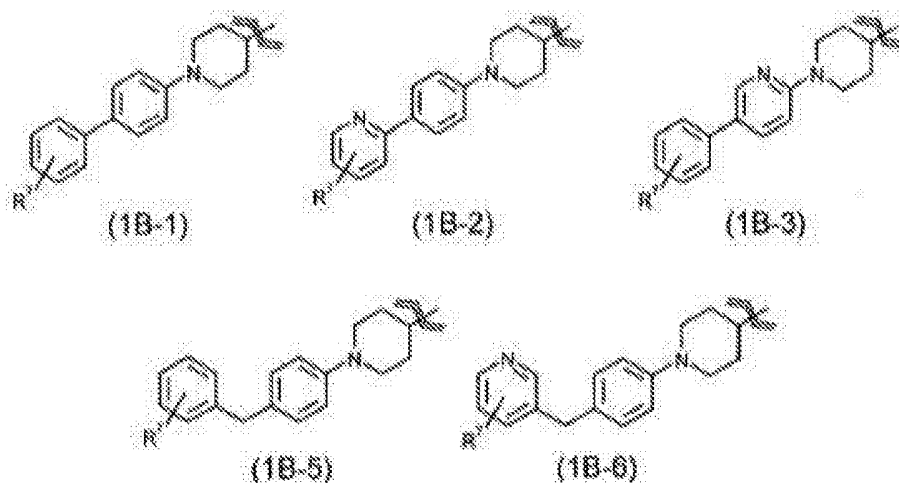




cialmente um grupo representado pelas seguintes fórmulas gerais de (1B-1) a (1B-8).



$R^1$  é mesmo com maior preferência um grupo representado pela fórmula geral (1B-1), fórmula geral (1B-2), fórmula geral (1B-3), fórmula geral (1B-5), ou fórmula geral (1B-6), que se seguem.



Nas fórmulas gerais acima de (1B-1) a (1B-8),  $R^7$  refere-se um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo,

propilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo. O R<sup>7</sup> supramencionado é de preferência um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, ou um grupo dimetilcarbamoilmetilo

Nos compostos do presente invento, R<sup>2</sup> refere-se a um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo ou um grupo metilsulfanilo, de preferência um grupo metilo ou um grupo metilsulfanilo, e com maior preferência um grupo metilo.

Nos compostos do presente invento, R<sup>3</sup> refere-se a um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, de preferência um átomo de hidrogénio.

O "éster farmacologicamente aceitável" no pre-

sente invento refere-se a, no caso em que o composto do presente invento tem um grupo hidroxilo e/ou um grupo carboxilo, um composto éster obtido por formação de uma ligação éster entre estes grupos e um grupo farmacologicamente aceitável.

Exemplos de um grupo que forma uma ligação éster com um grupo hidroxilo dos compostos do presente invento incluem "grupos C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóilo" tendo 2 a 7 átomos de carbono tais como um grupo acetilo, um grupo propionilo, um grupo butirilo, um grupo isobutirilo, um grupo pentanoílo, um grupo pivaloílo, um grupo valerilo, e um grupo isovalerilo; "grupos aril C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóilo" tais como fenilacetilo; ou grupos arilcarbonilo tais como grupo benzoílo, e um grupo acetilo são preferidos. Aqui, o "grupo aril C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóilo" refere-se a um grupo no qual 1 átomo de hidrogénio de um supramencionado "grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóilo" é substituído por um grupo anel hidrocarboneto aromático tal como um grupo fenilo.

Nos compostos do presente invento, no caso em que R<sup>7</sup> se refere a um substituinte tendo um grupo hidroxilo (um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, ou um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), o dito grupo hidroxilo pode formar uma ligação éster com o supramencionado "grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanóilo" (de preferência um grupo acetilo).

Exemplos de um grupo que forma uma ligação éster com um grupo carboxilo dos compostos do presente invento incluem o supramencionado "grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo", e são preferidos um grupo metilo ou um grupo etilo.

Um éster farmacologicamente aceitável dos compostos do presente invento pode ter actividade farmacológica *per se*, ou pode ser usado como pró-fármaco. No caso em que o éster farmacologicamente aceitável acima é usado como um pró-fármaco, um éster *per se* não necessita de ter actividade farmacológica, mas um composto produzido pela hidrólise de uma ligação éster *in vivo* pode ter actividade farmacológica.

O composto do presente invento é de preferência um seleccionado a partir dos compostos seguintes, ou sais farmacologicamente aceitáveis destes:

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino) acético,

Ácido ({[2-({1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino) acético,

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxi-etil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino) acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino) acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(2-hidroxi-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino) acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil] amino)acético,

Ácido ([2-([1-[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil] amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-6-metil-2-([1-[4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)pirimidin-4-il]carbonil]amino) acético,

Ácido [(2-[(1-[4'-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino]acético,

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-[4-[4-(hidroximetil)benzil]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino] acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[3-(hidroximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino] acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido {[ (5-hidroxi-2-{[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il) carbonil] amino}acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[2-(etoxicarbonil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético,

Ácido {[ (5-hidroxi-2-{[1-(4-{[6-(2-hidroxi-etoxi)

piridin-3-il]metil}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-  
metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil) fe-  
nil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-  
il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxipropil)  
fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-  
4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxi-1,1-di-  
metiletil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-  
metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido ([2-({1-[2-cloro-4'-(hidroximetil) bife-  
nil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-  
4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-me-  
tilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-  
il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([2-({1-[3'-Cloro-4'-(hidroximetil)bife-  
nil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-  
4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-  
metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-  
il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxibutil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-[4-[4-(2-hidroxipropil)-benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-[4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,



Ácido {[ (5-[ (2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-{ [1-(4'-  
{ [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}bifenil-4-il)piperidin-4-  
il]metil}-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acético,

Ácido {[ (2-{ [1-(4'-{ [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-  
metil}bifenil-4-il)piperidin-4-il]metil}-5-hidroxi-6-  
metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acético,

Ácido ( {[5-hidroxi-2- ({1-[4'-(metoximetil)bife-  
nil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-  
il]carbonil]amino)acético,

Ácido ( {[2- ({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bife-  
nil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-  
4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ( {[2- ({1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bife-  
nil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-  
4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ( {[2- ({1-[2-fluoro-4'-(hidroximetil)bife-  
nil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-  
4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ( {[2- ({1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)bife-  
nil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-  
4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ( {[5-hidroxi-2- ({1-[4'-(hidroximetil)-3'-

metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-([1-[3',5'-difluoro-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-([1-[3',5'-dicloro-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-([1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-[2-hidroxi-3-metoxipropil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(3-hidroxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-([1-[5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido [({2-[(1-{5-[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético, ou

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil)-3-metilfenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético.

Nos compostos do presente invento, podem estar presentes isómeros geométricos ou tautómeros dependendo dos tipos de substituintes. Além disso, no caso em que os compostos do presente invento têm um átomo de carbono assimétrico, podem estar presentes isómeros ópticos. Estes isómeros separados (*e.g.*, enantiómeros ou diastereómeros) e misturas destes (*e.g.*, racematos ou misturas diastereoméricas) estão incluídos no presente invento. Além disso, compostos marcados, nomeadamente compostos nos quais um ou mais átomos de compostos do presente invento foram substituídos pelo isótopo radioactivo ou isótopo não radioactivo correspondente numa proporção arbitrária, estão também incluídos no presente invento.

No caso em que o composto do presente invento tem um grupo básico tal como um grupo amino, pode ser formado um sal de adição ácida farmacologicamente aceitável, se desejado. Exemplos de tais sais de adição ácida incluem sais de ácidos hidrohalogenados tais como hidrofluoretos, hidrocloreto, hidrobrometos ou hidriodetos; sais de

ácidos inorgânicos tais como nitratos, percloratos, sulfatos ou fosfatos; metanossulfonatos, trifluorometanossulfonatos ou etanossulfonatos; arilsulfonatos tais como benzensulfonatos ou p-toluenossulfonatos; sais de ácidos orgânicos tais como acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartaratos, oxalatos ou maleatos; e sais de aminoácidos tais como ornitinas, glutamatos ou aspartatos, e são preferidos sais de ácidos hidrohalogenados e sais de ácidos orgânicos.

No caso em que o composto do presente invento tem um grupo ácido tal como um grupo carboxilo, pode ser geralmente formado um sal de adição básica farmacologicamente aceitável. Exemplos de tais sais de adição básica incluem sais de metais alcalinos tais como sais de sódio, sais de potássio ou sais de lítio; sais de metais alcalino-terrosos tais como sais de cálcio ou sais de magnésio; sais inorgânicos tais como sais de amônio; e sais de amins orgânicas tais como sais de dibenzilamina, sais de morfolina, sais éster alquilo de fenilglicina, sais de etilenodiamina, sais de N-metilglucamina, sais de dietilamina, sais de trietilamina, sais de ciclohexilamina, sais de diciclo-hexilamina, sais de N,N'-dibenziletilenodiamina, sais de dietanolamina, sais de N-benzil-N-(2-feniletoksi)amina, sais de piperazina, sais de tetrametilamônio ou sais de tris(hidroximetil)aminometano.

Os compostos do presente invento podem também estar presentes na forma livre ou de um solvato. Embora não

existam limitações particulares ao solvato fornecido desde que seja farmacologicamente aceitável, exemplos específicos preferidos incluem hidratos e etanolatos, ou semelhantes. Além disso, no caso em que está presente um átomo de hidrogénio num composto representado pela fórmula geral (1), pode estar na forma de um N-óxido, e estas formas de solvatos e N-óxidos estão também incluídas no âmbito do invento.

Embora os compostos do presente invento possam estar presentes na forma de vários isómeros incluindo isómeros geométricos tais como as formas cis ou trans, tautómeros, ou isómeros ópticos tais como a forma d ou a forma l dependendo dos tipos de substituintes e combinações destes, os compostos do presente invento também incluem todos os isómeros e misturas dos isómeros em qualquer proporção destes, salvo limitação especificada em contrário.

Além disso, os compostos do presente invento podem conter uma razão não natural de isótopos em qualquer um dos átomos que constituem tais compostos. Exemplos de isótopos incluem deutério ( $^2\text{H}$ ; D), trítio ( $^3\text{H}$ ; T), iodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), ou semelhantes. Além disso, os compostos do presente invento podem ser marcados com radioisótopos tais como, por exemplo, trítio ( $^3\text{H}$ ), iodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), ou semelhantes. Um composto marcado com radioisótopos é útil como um agente terapêutico ou profilático, um reagente de investigação (e.g., um reagente de ensaio), e um agente de diagnóstico (e.g., um

agente de diagnóstico de imagem in vivo). Os compostos do presente invento contendo todas as proporções de isótopos radioactivos ou não radioactivos estão incluídos no âmbito do presente invento invento.

Os compostos do presente invento podem também ser produzidos aplicando vários métodos de síntese conhecidos dependendo do esqueleto básico deste ou tipos de substituintes. Ao fazer assim, dependendo dos tipos de grupos funcionais, é possível proteger este grupo funcional com um grupo protector adequado em passos desde uma matéria-prima a um intermediário, ou substituí-lo com um grupo que pode ser facilmente convertido neste grupo funcional. Exemplos de tais grupo funcionais incluem um grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo carboxilo, e semelhantes, e exemplos dos seus grupos protectores incluem aqueles descritos em, por exemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed., Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, e estes grupos protectores podem ser seleccionados de forma apropriada e usados dependendo das condições de reacção. De acordo com tais métodos, um composto desejado pode ser obtido introduzindo este grupo protector e levando a cabo a reacção seguida de remoção do grupo protector consoante necessário, ou convertendo-o num grupo desejado. Os compostos resultantes do presente invento podem ser identificados, e a sua composição ou pureza podem ser analisadas, por tecnologias analíticas padrão tais como análise elementar, análise por RMN, espectrometria de massa ou IV.

As matérias-primas e reagentes usados para produzir os compostos do presente invento podem ser adquiridos a partir de fornecedores comerciais, ou podem ser sintetizados de acordo com métodos descritos na literatura.

No presente invento, exemplos de anemia incluem anemia nefrogénica, anemia de prematuridade, anemia incidental a doenças crónicas, anemia incidental a quimioterapia do cancro, anemia cancerosa, anemia associada a inflamação, e anemia incidental a falha cardíaca congestiva. Exemplos de anemia associada a doenças crónicas incluem anemia incidental a doenças renais crónicas, e exemplos de anemia incidental a doenças renais crónicas incluem insuficiência renal crónica. Além disso, o doente ao qual o composto do presente invento é administrado pode ser um doente que receba ou não receba dialise.

[Efeitos do Invento]

Os compostos do presente invento, ésteres destes farmacologicamente aceitáveis ou sais destes farmacologicamente aceitáveis, demonstram um actividade de intensificação da produção de EPO superior num sistema de ensaio usando células Hep3B, e têm uma segurança superior. Nomeadamente, a produção de EPO pode ser intensificada administrando uma composição farmacêutica contendo um composto do presente invento ou um sal farmacologicamente aceitável deste a um mamífero (tal como um humano, vaca,

cavalo, ou porco) ou pássaro (tal como galinha). Assim, uma composição farmacêutica contendo um composto do presente invento, éster deste farmacologicamente aceitável ou sal deste farmacologicamente aceitável pode ser usado para a profilaxia e/ou tratamento de doenças causadas por EPO diminuída, ou doenças ou estados patológicos nos quais a EPO está diminuída tais como doença cerebrovascular isquémica, ou para auto-transfusão em doentes com cirurgias marcadas. Exemplos de doenças causadas por EPO diminuída incluem anemia, e particularmente anemia nefrogénica (estádio de diálise, estágio de conservação), anemia de prematuridade, anemia incidental a doenças crónicas, anemia incidental a quimioterapia do cancro, anemia cancerosa, anemia associada a inflamação, e anemia incidental a falha cardíaca congestiva.

#### MODO PARA LEVAR A CABO O INVENTO

O que se segue providencia exemplos de métodos representativos para produzir os compostos do presente invento. Além disso, os métodos de produção do presente invento não estão limitados aos exemplos mostrados abaixo.

Compostos tendo a fórmula geral (1) do presente invento podem ser obtidos de acordo com métodos descritos abaixo.

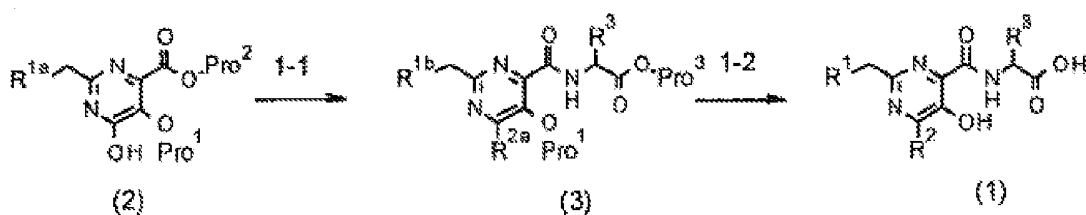
(Passo 1)

O passo 1 é um passo para produzir um composto

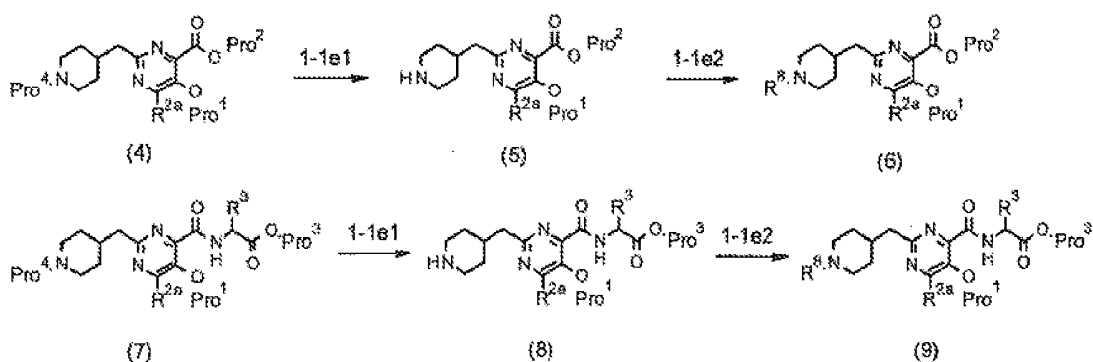


tendo a fórmula geral (1) a partir de um composto tendo a fórmula geral (2) a ser subsequentemente descrito.

## Passo 1



## Passos 1-1e1, 1-1e2



Nas fórmulas acima,  $R^1$  a  $R^3$  têm o mesmo significado que o previamente definido,  $R^8$  refere-se a um grupo arilo ou grupo heteroarilo substituído ou não substituído,  $R^{1a}$  e  $R^{1b}$  referem-se a um grupo que pode ser o supramencionado  $R^1$  ou um precursor deste,  $R^{2a}$  refere-se a um grupo que pode ser o supramencionado  $R^2$  ou um precursor deste, e  $Pro^1$  até  $Pro^4$  referem-se a grupos protectores dos grupos funcionais respectivos seleccionados a partir de grupos protectores conhecidos (e.g., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, etc.). Embora não

existem limitações particulares nos Pro<sup>1</sup> a Pro<sup>4</sup> desde que sejam estáveis durante a reacção e não inibam a reacção, Pro<sup>1</sup> é de preferência um grupo benzilo, Pro<sup>2</sup> é um grupo t-butilo, Pro<sup>3</sup> é um grupo metilo, um grupo etilo, um grupo t-butilo, ou um grupo benzilo, e Pro<sup>4</sup> é um grupo t-butoxicarbonilo. Embora não existam limitações particulares a X<sup>1</sup> no Passo 1-1c, Passo 1-1d, ou Passo 1-1e desde que seja um substituinte que forme um grupo de saída juntamente com o oxigénio ao qual está ligado, é de preferência um grupo trifluorometanossulfonilo.

O que se segue fornece uma descrição detalhada de cada passo.

(Passo 1-1)

O passo 1-1 é um passo para produzir um composto tendo a fórmula geral (3) a partir de um composto tendo a fórmula geral (2) a ser subsequentemente descrito. Exemplos de reacções essenciais incluem:

Passo 1-1a: reacção de desprotecção do grupo protector Pro<sup>2</sup>;

Passo 1-1b: reacção de condensação com aminoácido ou sal de aminoácido tendo a fórmula geral H<sub>2</sub>NCH(R<sup>3</sup>)CO<sub>2</sub>Pro<sup>3</sup>;

Passo 1-1c: reacção de introdução de um grupo de saída (-OX<sup>1</sup>) no grupo hidroxilo na posição 6; e

Passo 1-1d: reacção para converter o grupo de saída ( $-OX^1$ ) no substituinte  $R^{2a}$ . Ainda,

Passo 1-1e: reacção para converter  $R^{1a}$  em  $R^{1b}$  pode ser adicionada, consoante necessário. Os passos 1-1a a 1-1e podem ser realizados em qualquer sequência.

(Passo 1-1a)

Este passo é um passo para desproteger o grupo protector  $Pro^2$ . Um método conhecido descrito em, por exemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, e semelhantes pode ser adequadamente seleccionado correspondendo ao  $Pro^2$  usado, e este passo é realizado de acordo com isto. Aqui, um grupo t-butilo é seleccionado como um  $Pro^2$  preferido, e um método no qual  $Pro^2$  é convertido num átomo de hidrogénio usando uma base num solvente inerte (Passo 1-1a-1), e um método no qual  $Pro^2$  é convertido num átomo de hidrogénio usando um ácido num solvente inerte (Passo 1-1a2) são descritos, mas este passo não é limitado a isso.

(Passo 1-1a1)

Este passo é um passo para converter  $Pro^2$  num átomo de hidrogénio usando uma base adequada num solvente inerte.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol, etanol ou t-butanol; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; nitrilos tais como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária, e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções convencionais, exemplos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio; hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; e fosfatos de metais alcalinos tal como fosfato de potássio.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre -10 e 150°C e de preferência de 10 a 90°C.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 1 minuto a 24 horas e de preferência 10 minutos a 6 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado pode ser obtido como um sólido por destilação do solvente orgânico e adição de um ácido. Por outro lado, no caso em que é impossível obter o sólido pela adição do ácido, o composto desejado pode ser obtido por extracção de uma substância orgânica com um solvente orgânico tal como acetato de etilo, secagem da fase orgânica com um procedimento correntemente usado, e concentração subsequente a pressão reduzida.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método ordinário, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-1a2)

Este passo é um passo para converter Pro<sup>2</sup> num

átomo de hidrogénio usando um ácido adequado num solvente inerte.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol ou etanol; nitrilos tal como acetoneitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária, e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao ácido usado desde que seja usado como um ácido em reacções convencionais, exemplos incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico; ácidos de Lewis tais como trifluoreto de boro, tricloreto de boro, tribrometo de boro ou iodeto de trimetilsilano; e ácidos orgânicos tal como ácido trifluoroacético.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre -100 e 150°C e de preferência de -78 a 100°C.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 24 horas e de preferência 10 minutos a 6 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado pode ser obtido como um sólido por destilação do solvente orgânico e adição de uma base. Por outro lado, no caso em que é impossível obter o sólido pela adição de uma base, o composto desejado pode ser obtido por extracção de uma substância orgânica com um solvente orgânico tal como acetato de etilo, secagem da fase orgânica com um procedimento correntemente usado, e concentração subsequente a pressão reduzida.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método concencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

#### Passo (1-1b)

Este passo é um passo para condensar um ácido carboxílico obtido no Passo 1-1a e um aminoácido ou sal de aminoácido tendo a fórmula geral  $H_2NCH(R^3)CO_2Pro^3$ , e é realizado usando um agente de condensação num solvente inerte e na presença ou ausência de base.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol, etanol ou t-butanol; nitrilos tais como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária, e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções convencionais, exemplos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio; hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; e fosfatos de metais alcalinos tal como fosfato de potássio.



Embora não existam limitações particulares ao agente de condensação usado desde que seja usado como um agente de condensação que forma uma ligação amida (e.g., Shoichi Kusumoto et al., *Experimental Science Course IV*, Chemical Society of Japan, Maruzen Publishing, 1990; Nobuo Izumiya et al., *Peptide Synthesis Basics and Experimentation*, Maruzen Publishing, 1985), exemplos preferidos incluem hexafluorofosfato de O-benzotriazole-N,N,N',N'-tetrametilurónio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio (TBTU), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDCI), para-toluenossulfonato de 4-(2-[(ciclo-hexilimino)metileno]-amino)etil-4-metilmorfolin-4-io (CMC), diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), 1,1'-carbonilbis(1H-imidazolo) (CDI), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfónio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-il)fosfónio (PyBrOP), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (DMT-MM) 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (DMT) e semelhantes. Um aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazolo (HOBT) ou N,N-dimetilaminopiridina podem também ser adicionados.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre -10 e 150°C e de preferência de 0 a 100°C.

Variando de acordo com os compostos da matéria-

prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 48 horas e de preferência 10 minutos a 24 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado da presente reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método ordinário, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-1c)

Este passo é um passo para converter um grupo hidroxilo na posição 6 num grupo de saída ( $-OX^1$ ), e é realizada pondo a reagir o grupo hidroxilo com um cloreto de ácido ou anidrido de ácido num solvente inerte e, na presença ou ausência de uma base

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno,

tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; e uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao cloreto de ácido ou anidrido de ácido usado desde que seja um cloreto de ácido ou anidrido de ácido que tenha X<sup>1</sup> de modo a que um grupo -OX<sup>1</sup> se torne num grupo de saída, exemplos preferidos incluem anidridos de ácido alquilsulfónico ou anidridos de ácido arilsulfónico substituídos ou não substituídos tal como anidrido de ácido trifluorometanossulfónico, cloretos de alquilsulfonilo ou cloretos de arilsulfonilo substituídos ou não substituídos tal como cloreto de metanossulfonilo ou cloreto de p-toluenossulfonilo, e cloretos de ácido alquifosfórico ou cloretos de ácido arilfosfórico substituídos ou não substituídos.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções convencionais, exemplos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato

de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio; hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; e fosfatos de metais alcalinos tal como fosfato de potássio.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre -100 e 150°C e de preferência de -80 a 40°C.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 24 horas e de preferência 10 minutos a 6 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado da presente reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-1d)

. Este passo é um passo para converter um grupo de saída (-OX<sup>1</sup>) num substituinte R<sup>2a</sup>. No caso em que R<sup>2a</sup> é um grupo alquilo ou grupo alquênilo, este passo é realizado fazendo reagir o grupo de saída com um composto alquilo de boro ou composto alquênilo de boro num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, na presença ou ausência de um aditivo, e na presença de um catalisador metálico (1-1d1). Além disso, no caso em que R<sup>2a</sup> é um grupo metanossulfanilo, este passo é realizado pondo a reagir o grupo de saída com metanotiol ou um sal metálico de metanotiol num solvente inerte e na presença ou ausência de uma base (1-1d2).

(Passo 1-1d1)

Este passo é um passo para converter um grupo de saída (-OX<sup>1</sup>) num grupo alquilo ou grupo alquênilo, e é realizado pondo a reagir o grupo de saída com um composto alquilo de boro ou composto alquênilo de boro num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, na presença ou ausência de um aditivo, e na presença de um catalisador metálico. As condições desta reacção são seleccionadas de forma adequada a partir de métodos conhecidos descritos em, por exemplo, Zou, G., Reddy, Y.K., Falck, J.R., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7213; Molander, G.A., Yun, C.-S., *Tetrahedron*, 2002, 58, 1465; Tsuji, J., *Palladium Reagents*

and Catalysts, John Wiley & Sons, Inc., England, 2004; Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, e semelhantes, e este passo é realizado de acordo com estes. Embora as condições da reacção deste passo sejam, de preferência, como se segue, não estão limitadas a isto.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol, etanol ou t-butanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; e uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária, e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções convencionais, exemplos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato

de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio; hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; fosfatos de metais alcalinos tal como fosfato de potássio; e alcóxidos metálicos tais como t-butóxido de sódio ou t-butóxido de potássio.

Embora não existam limitações particulares ao aditivo usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem óxidos metálicos tais como óxido de prata ou alumina; fosfinas tais como trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, triciclo-hexilfosfina, tri-(o-tolil)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-PHOS), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP); óxidos de fosfina tais como óxido de trifenilfosfina; sais metálicos tais como cloreto de lítio, fluoreto de potássio ou fluoreto de cézio; e sais de amónio tais como brometo de tetrabutílamónio. Estes podem também ser usados em combinação numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao catalisador metálico usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem catalisadores de paládio tais como tetra-aquo(trifenilfosfina)paládio, bis-(tri-t-butilfosfina)paládio, diacetato de paládio, complexo

de cloreto de paládio-difenilfosfinoferroceno, complexo de dicloreto de paládio-benzonitrilo, complexo de dicloreto de paládio-acetonitrilo, bis(dibenzilideno-acetona)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paládio, 3-cloropiridina [1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paládio ou paládio-carvão activado.

Embora não existam limitações particulares ao composto alquilo de boro ou composto alquênilo de boro usado desde que seja usado como um conhecido reagente de reacção, exemplos incluem borato de metilo, éster de metilborato, sal metálico do trifluoro(metil)borato, borato de etilo, éster etilborato, ou sal metálico de etiltrifluoroborato no caso em que  $R^{2a}$  é um grupo alquilo, e borato de vinilo, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, éster de vinilborato, sal metálico do viniltrifluoroborato, borato de alilo, éster de alilborato ou sal metálico de alil(trifluoro)borato no caso em que  $R^{2a}$  é um grupo alquênilo.

Não existem limitações particulares à parte éster do éster de alquilborato, metal do sal metálico do trifluoro(alquil)borato, parte éster do éster alquênilborato e metal do sal metálico do trifluoro(alquênil)borato desde que sejam compostos conhecidos ou sejam sintetizados de acordo com métodos conhecidos.

Variando de acordo com os compostos da matéria-



prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre  $-10$  e  $200^{\circ}\text{C}$  e de preferência de  $0$  a  $150^{\circ}\text{C}$ .

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 48 horas e de preferência 10 minutos a 12 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado desta reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

Além disso, no caso em que  $\text{R}^{2\text{a}}$  é um grupo alquenilo, este grupo alquenilo pode ser convertido no grupo alquilo correspondentes realizando uma reacção de hidrogenação de acordo com as condições de reacção similares àquelas do passo 1-2a1 a serem descritas mais tarde.

(Passo 1-1d2)

Este passo é um passo para converter um grupo de saída (-OX<sup>1</sup>) num grupo metilsulfanilo, e é realizada pondo a reagir um metanotiol ou um sal metálico de um metanotiol, num solvente inerte e na presença ou ausência de uma base

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; álcoois tais como metanol ou etanol; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; e uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária, e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao metal num sal metálico do metanotiol usado, exemplos preferidos incluem metais alcalinos tal como sódio e metais alcalino-terrosos tal como magnésio.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções

convencionais, exemplos preferidos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio; hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; fosfatos de metais alcalinos tal como fosfato de potássio; e alcóxidos metálicos tais como t-butóxido de sódio ou t-butóxido de potássio.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre -10 e 150°C e de preferência de 0 a 100°C.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 48 horas e de preferência 10 minutos a 12 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado da presente reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água

seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-1e)

Este passo é um passo para converter  $R^{1a}$  em  $R^{1b}$ , e o método de síntese varia de acordo com os tipos de heterociclos do anel  $Q^1$ . O que segue fornece uma descrição do caso em que  $R^{1a}$  tem o anel  $Q^1$ , o anel  $Q^1$  é um heterociclo contendo um átomo de azoto, e o heterociclo tem um grupo protector  $Pro^4$  no átomo de azoto.

Exemplos de reacções essenciais do (Passo 1-1e) incluem as seguintes:

Passo 1-1e1: reacção de desprotecção do grupo protector  $Pro^4$ ; e

Passo 1-1e2: reacção para introduzir o substituinte  $R^8$ .

As supramencionadas fórmulas de reacção do Passo 1-1e1 e Passo 1-1e2 indicam o caso em que  $R^{1a}$  é um grupo

piperidin-4-ilo tendo o grupo protector Pro<sup>4</sup> na posição 1, e a explicação seguinte do Passo 1-1e1 indica o caso em que Pro<sup>4</sup> é um grupo t-butoxicarbonilo, mas o Passo 1-1e1 não está limitado a isso.

(Passo 1-1e1)

Este passo é um passo para produzir um composto tendo a fórmula geral (5) ou (8). Dependendo do Pro<sup>4</sup> usado como grupo protector, um método conhecido descrito, por exemplo, em *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, e semelhantes é seleccionado de forma adequada, e este passo é realizado de acordo com isso. No caso em que Pro<sup>4</sup> é um grupo t-butoxicarbonilo, este passo é realizado adicionando um reagente adequado a um composto tendo a fórmula geral (4) ou (7) num solvente inerte.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; álcoois tais como metanol ou etanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mis-

tura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao reagente usado desde que seja usado como um reagente que desprotege um grupo t-butoxicarbonilo em reacções convencionais, exemplos preferidos incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico; ácidos orgânicos tais como ácido acético ou ácido trifluoroacético; ácidos de Lewis tais como iodeto de trimetilsililo ou trifluoreto de boro; cloretos de ácido tal como cloreto de acetilo; e hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre -10 e 100°C e de preferência de 10 a 50°C.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 24 horas e de preferência 10 minutos a 6 horas.

A seguir à finalização da reacção, pode ser obtida uma substância sólida por destilação do solvente e adição de n-hexano ou semelhante ao resíduo resultante. Esta substância é obtida por filtração, e subsequentemente seca para obter um sal do composto tendo a fórmula geral

(5) ou (8). Por outro lado, no caso em que não seja possível obter a substância sólida por adição de n-hexano, o composto desejado pode ser por extracção de uma substância orgânica com um solvente orgânico tal como acetato de etilo seguido de concentração da fase orgânica após tê-la secado com um procedimento correntemente usado, ou concentrando-a a pressão reduzida.

(Passo 1-1e2)

Este passo pode ser realizado de acordo com (i) Passo 1-1e2-1; (ii) uma combinação dos passos 1-1e2-2 e 1-1e2-3; ou (iii) uma combinação dos Passos 1-1e2-2, 1-1e2-4 e 1-1e2-5.

(Passo 1-1e2-1)

Este passo é um passo para produzir um composto tendo a fórmula geral (6) ou (9), e é realizado por reacção de um halogeneto de arilo ou halogeneto de heteroarilo substituído ou não substituído, ou pseudo-halogeneto de arilo ou pseudo-halogeneto de heteroarilo contendo o anel  $Q^2$  e anel  $Q^3$  com um composto tendo a fórmula geral (5) ou (8) num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, na presença ou ausência de um aditivo, e na presença de um catalisador metálico. As condições da reacção são seleccionadas de forma adequada a partir de métodos conhecidos descritos em, por exemplo, Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts, John Wiley & Sons, Inc., England,

2004; Jiang, L., Buchwald, S.L., Palladium-Catalyzed Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation; Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, Capítulo 13, e semelhantes, e este passo é realizado de acordo com isso. Embora as condições da reacção deste passo sejam, de preferência, como se segue, não estão limitadas a estas.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol, etanol ou t-butanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária, e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções convencionais, exemplos preferidos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de



potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio; hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; actatos de metais alcalinos tais como acetato de sódio ou acetato de potássio; fosfatos de metais alcalinos tal como fosfato de potássio; alcóxidos metálicos tais como t-butóxido de sódio ou t-butóxido de potássio; amidas organometálicas tais como di-isopropilamida de lítio ou hexametildisilazida de sódio; compostos organometálicos tal como t-butil-lítio; e hidretos metálicos tal como hidreto de potássio.

Embora não existam limitações particulares ao aditivo usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem óxidos metálicos tais como óxido de prata ou alumina; fosfinas tais como trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, triciclo-hexilfosfina, tri(ortolil)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-PHOS), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP); óxidos de fosfina tais como óxido de trifenilfosfina; sais metálicos tais como cloreto de lítio, fluoreto de potássio ou fluoreto de cézio; e sais de amónio tais como brometo de tetrabutílamónio. Estes podem também ser usados em combinação numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao catalisador metálico usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem catalisadores de paládio tais como tetra-aquo(trifenilfosfina)paládio, bis-(tri-t-butilfosfina)paládio, diacetato de paládio, complexo de cloreto de paládio-difenilfosfinoferroceno, complexo de dicloreto de paládio-benzonitrilo, complexo de dicloreto de paládio-acetonitrilo, bis(dibenzilideno-acetona)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paládio, 3-cloropiridina [1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paládio ou paládio-carvão activado.

Um pseudo-halogeneto refere-se a um composto tendo um grupo pseudo-halogéneo, e o grupo pseudo-halogéneo refere-se a um grupo que é conhecido como sofrendo adição oxidativa a um catalisador de metal de transição de valência baixa, do mesmo modo que os átomos de halogéneo numa reacção de acoplamento usando um catalisador de metal de transição. Embora não existam limitações particulares ao grupo pseudo-halogéneo fornecido desde que seja um grupo no qual a reacção de adição oxidativa supramencionada ocorra, exemplos incluem grupos sulfoniloxilo tais como um grupo trifluorometanossulfoniloxilo, um grupo metanossulfoniloxilo ou um grupo p-toluenossulfoniloxilo; grupos aciloxilo tal como um grupo acetiloxilo; grupos diazónio e grupos fosfoniloxilo.

Não existem limitações particulares ao halogeneto de arilo ou halogeneto de heteroarilo substituído ou não substituído, ou pseudo-halogeneto de arilo ou pseudo-halogeneto de heteroarilo usados desde que seja um composto conhecido ou seja sintetizado de acordo com métodos conhecidos.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre  $-10$  e  $200^{\circ}\text{C}$  e de preferência de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ .

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 48 horas e de preferência 10 minutos a 12 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado desta reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-1e2-2)

Este passo é um passo para pôr a reagir um halogeneto de arilo ou halogeneto de heteroarilo substituído ou não substituído, ou pseudo-halogeneto de arilo ou pseudo-halogeneto de heteroarilo contendo o anel Q<sup>2</sup> e não contendo o anel Q<sup>3</sup> com um composto tendo a fórmula geral (5) ou (8) num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, na presença ou ausência de um aditivo, e na presença de um catalisador metálico.

Este passo pode ser realizado de acordo com o Passo 1-1e2-1.

(Passo 1-1e2-3)

Este passo é um passo para pôr a reagir um composto tendo um grupo de saída tal como átomo de halogéneo ou grupo -OX<sup>1</sup> no anel Q<sup>2</sup> obtido no Passo 1-1e2-2 com um ácido arilborónico substituído ou não substituído ou ácido heteoarilborónico num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, na presença ou ausência de um aditivo e na presença de um catalisador metálico, produzindo assim um composto tendo a fórmula geral (6) ou (9). Estas condições de reacção são seleccionadas de forma adequada a partir de métodos conhecidos descritos em, por exemplo, Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.*, 1979, 36, 3437; Miyaura, N., Suzuki, A., *Chem. Rev.*, 1995,

95, 2457, e semelhantes, e este passo é realizado de acordo com isto. Embora as condições de reacção deste passo sejam, de preferência, como se segue, não estão limitadas a estas.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter di-etílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol, etanol ou t-butanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetil-sulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária, e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções convencionais, exemplos preferidos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio;

hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; acetatos de metais alcalinos tais como acetato de sódio ou acetato de potássio; fosfatos de metais alcalinos tal como fosfato de potássio; alcóxidos metálicos tais como t-butóxido de sódio ou t-butóxido de potássio; amidas organometálicas tais como di-isopropilamida de lítio ou hexametildisilazida de sódio; compostos organometálicos tal como t-butil-lítio; e hidretos metálicos tal como hidreto de potássio.

Embora não existam limitações particulares ao aditivo usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem óxidos metálicos tais como óxido de prata ou alumina; fosfinas tais como trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, triciclo-hexilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-PHOS), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP); óxidos de fosfina tais como óxido de trifenilfosfina; sais metálicos tais como cloreto de lítio, fluoreto de potássio ou fluoreto de céσιο; e sais de amónio tais como brometo de tetrabutílamónio. Estes podem também ser usados em combinação numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao catalisador metálico usado desde que seja usado em métodos

conhecidos, exemplos preferidos incluem catalisadores de paládio tais como tetra-aquo(trifenilfosfina)paládio, bis-(tri-t-butilfosfina)paládio, diacetato de paládio, complexo de dicloreto de paládio-difenilfosfinoferroceno, complexo de dicloreto de paládio-benzonitrilo, complexo de dicloreto de paládio-acetonitrilo, bis(dibenzilideno-acetona)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paládio, 3-cloropiridina [1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paládio ou paládio-carvão activado.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre -10 e 200°C e de preferência de 0°C a 150°C.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 48 horas e de preferência 10 minutos a 12 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado desta reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-1e2-4)

Este passo é um passo para pôr a reagir um composto tendo um grupo de saída tal como átomo de halogéneo ou grupo  $-OX^1$  no anel  $Q^2$  obtido no Passo 1-1e2-2 com um reagente de boro num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, na presença ou ausência de um aditivo, e na presença de um catalisador metálico, convertendo-o assim no composto correspondente de boro. As condições desta reacção são seleccionadas de forma adequada a partir de métodos conhecidos descritos em, por exemplo, Ishiyama, T., Murata, M., Miyaura, N., J. Org. Chem., 1995, 60, 7508; Ishiyama, T., Takagi, J., Ishida, K., Miyaura, N., Anastasi, N. R., Hartwig, J. F., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 390; Ishiyama, T., Takagi, J., Hartwig, J. F., Miyaura, N., Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 3056, e semelhantes, e este passo é realizado de acordo com isto. Embora as condições de reacção deste passo sejam, de preferência, como se segue, não estão limitadas a estas.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno,



tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol, etanol ou t-butanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao reagente de boro usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano.

Embora não existam limitações particulares à base usada desde que seja usada como uma base em reacções convencionais, exemplos preferidos incluem bases orgânicas tais como trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina ou piridina; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; carbonatos de metais alcalino-terrosos tal como carbonato de cálcio; hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tal como hidrogenocarbonato de potássio; hidrogenocarbonatos de metais alcalino-terrosos tal como hidrogenocarbonato de cálcio; hidróxidos de metais alcalinos tal como hidróxido de sódio; hidróxidos de metais alcalino-terrosos tal como hidróxido de cálcio; fosfatos de metais

alcalinos tal como fosfato de potássio; alcóxidos metálicos tais como t-butóxido de sódio ou t-butóxido de potássio; amidas organometálicas tais como di-isopropilamida de lítio ou hexametildisilazida de sódio; compostos organometálicos tal como t-butil-lítio; e hidretos metálicos tal como hidreto de potássio.

Embora não existam limitações particulares ao aditivo usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem óxidos metálicos tais como óxido de prata ou alumina; fosfinas tais como trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina, triciclo-hexilfosfina, tri-(o-tolil)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-PHOS), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (X-PHOS) ou 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP); óxidos de fosfina tais como óxido de trifenilfosfina; sais metálicos tais como cloreto de lítio, fluoreto de potássio ou fluoreto de cézio; e sais de amónio tais como brometo de tetrabutílamónio. Estes podem também ser usados em combinação numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao catalisador metálico usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem catalisadores de paládio tais como tetra-aquo(trifenilfosfina)paládio, bis-(tri-t-butilfosfina)paládio, diacetato de paládio, complexo de dicloreto de paládio-difenilfosfinoferroceno, complexo de dicloreto de paládio-benzonitrilo, complexo de dicloreto

de paládio-acetonitrilo, bis(dibenzilideno-acetona)paládio, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paládio, 3-cloropiridina [1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)imidazol-2-ilideno]paládio ou paládio-carvão activado.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre  $-10$  e  $200^{\circ}\text{C}$  e de preferência de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ .

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 48 horas e de preferência 10 minutos a 12 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado da presente reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-1e2-5)

Este passo é um passo para pôr a reagir um composto de boro obtido no Passo 1-1e2-4 com halogeneto de arilo ou halogeneto de heteroarilo substituído ou não substituído, ou pseudo-halogeneto de arilo ou pseudo-halogeneto de heteroarilo contendo o anel Q<sup>3</sup> num solvente inerte, na presença ou ausência de uma base, na presença ou ausência de um aditivo, e na presença de um catalisador metálico, produzindo assim um composto tendo a fórmula geral (6) ou (9).

Este passo pode ser realizado de acordo com Passo 1-1e2-3.

(Passo 1-2)

O Passo 1-2 é um passo para produzir um composto tendo a fórmula geral (1) a partir de um composto tendo a fórmula geral (3).

Exemplos de reacções essenciais incluem:

Passo 1-2a: reacção de desprotecção do grupo protector Pro<sup>1</sup>;

Passo 1-2b: reacção de desprotecção do grupo protector Pro<sup>3</sup>; Ainda,

Passo 1-2c: reacção de conversão de R<sup>1b</sup> a R<sup>1</sup>; e

Passo 1-2d: reacção de conversão de R<sup>2a</sup> a R<sup>2</sup> pode ser adicionada, consoante necessário. Os Passos 1-2a a 1-2d podem ser realizados em qualquer sequência.

(Passo 1-2a)

Este passo é um passo para desproteger o grupo protector Pro<sup>1</sup>. Um método conhecido descrito em, por exemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, e semelhantes, pode ser seleccionado de forma adequada dependendo do Pro<sup>1</sup> usado, e esta reacção é realizada de acordo com isto. Aqui, um grupo benzilo é seleccionado como um Pro<sup>1</sup> preferido, e um método no qual Pro<sup>1</sup> é convertido num átomo de hidrogénio usando um catalisador sob atmosfera de hidrogénio, num solvente inerte, na presença ou ausência de um aditivo (Passo 1-2a1), um método no qual Pro<sup>1</sup> é convertido num átomo de hidrogénio usando um catalisador na presença de um composto orgânico que possa servir como uma fonte de hidrogénio, numa atmosfera de azoto ou argon, num solvente inerte e na presença ou ausência de um aditivo (Passo 1-2a2), ou um método no qual Pro<sup>1</sup> é convertido num átomo de hidrogénio usando um ácido adequado num solvente inerte (Passo 1-2a3) é descrito, mas este método não é limitado a estes.

(Passo 1-2a1)

Este passo é para converter Pro<sup>1</sup> num átomo de hidrogénio usando um catalisador numa atmosfera de hidrogénio, num solvente inerte e na presença ou ausência de um aditivo.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol ou etanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao aditivo usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos incluem ácido clorídrico.

Embora não existam limitações particulares ao catalisador metálico usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos preferidos incluem paládio-carvão

activado, cloreto de bis(trifenilfosfina)ródio ou hidróxido de paládio.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre  $-100^{\circ}\text{C}$  e  $150^{\circ}\text{C}$  e de preferência de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 1 minuto a 24 horas e de preferência 5 minutos a 10 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado da presente reacção pode ser obtido, por exemplo, filtrando um material insolúvel, e concentrando o filtrado a pressão reduzida. O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

No caso em que  $R^{2a}$  é um grupo alquênico, este grupo alquênico pode ser convertido no grupo alquilo correspondentes neste passo.

(Passo 1-2a2)

Este passo é para converter  $\text{Pro}^1$  num átomo de hidrogénio usando um catalisador na presença de um composto

orgânico que pode servir como fonte de hidrogénio, numa atmosfera de azoto ou argon, num solvente inerte e na presença ou ausência de um aditivo.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxietano; álcoois tais como metanol ou etanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existem limitações particulares ao composto orgânico usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos incluem ácido fórmico.

Embora não existem limitações particulares ao aditivo usado desde que seja usado em métodos conhecidos, exemplos incluem ácido clorídrico.

Embora não existam limitações particulares ao catalisador metálico usado desde que seja usado em métodos



conhecidos, exemplos preferidos incluem paládio-carvão activado, cloreto de bis(trifenilfosfina)ródio, hidróxido de paládio ou semelhantes.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre  $-100^{\circ}\text{C}$  e  $150^{\circ}\text{C}$  e de preferência de  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 24 horas e de preferência 10 minutos a 6 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado da presente reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

(Passo 1-2a3)

Este passo é um passo para converter Pro<sup>1</sup> num átomo de hidrogénio usando um ácido adequado num solvente inerte. Este passo pode ser realizado de acordo com o Passo 1-1a2.

(Passo 1-2b)

Este passo é um passo para desproteger o grupo Pro<sup>3</sup>. Este passo pode ser realizado de acordo com o passo 1-1a. No caso em que Pro<sup>3</sup> é um grupo benzilo, este passo também pode ser realizado de acordo com o Passo 1-2a1.

(Passo 1-2c)

Este passo é um passo para converter R<sup>1b</sup> em R<sup>1</sup>. Este passo pode ser realizado de acordo com o passo 1-1e2. No caso em que R<sup>1b</sup> tem um grupo protector, este passo inclui ainda um passo para desproteger o mesmo. Dependendo do grupo protector usado, é descrito um método conhecido, por exemplo, em Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, e semelhantes e é seleccionado de forma adequada, e este passo é realizado de acordo com isso. Aqui, é seleccionado um grupo metoximetilo ou um grupo t-butil(dimetil)sililo como um grupo protector preferido, e um método no qual o grupo metoximetilo é desprotegido usando um ácido num solvente inerte (Passo 1-2c2), é descrito um método no qual o grupo t-butil-

(dimetil)sililo é desprotegido usando um composto de fluor num solvente inerte (Passo 1-2c3), mas este método não está limitado a estes.

(Passo 1-2c1)

Este passo é um passo para desproteger um grupo metoximetilo, e pode ser realizado de acordo com o Passo 1-1a2.

(Passo 1-2c2)

Este passo é um passo para desproteger um grupo t-butil(dimetil)sililo, e pode ser realizado de acordo com o Passo 1-1a2.

(Passo 1-2c3)

Este passo é um passo para desproteger um grupo t-butil(dimetil)sililo, e é realizado usando um composto de fluor num solvente inerte.

Embora não existam limitações particulares ao solvente usado desde que não iniba a reacção e dissolva até certo ponto o material de partida, exemplos preferidos incluem hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano ou clorofórmio; ésteres tais como acetato de etilo ou acetato de propilo; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano ou 1,2-dimetoxi-

etano; álcoois tais como metanol, etanol ou t-butanol; nitrilos tal como acetonitrilo; amidas tais como formamida ou N,N-dimetilformamida; sulfóxidos tal como dimetil-sulfóxido; uma mistura de uma pluralidade de solventes orgânicos numa proporção arbitrária e uma mistura destes com água numa proporção arbitrária.

Embora não existam limitações particulares ao composto de fluor usado desde que seja usado na desprotecção de um grupo sililo, exemplos preferidos incluem fluoreto de tetrabutílamónio, difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfónio, ou semelhantes.

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, a temperatura de reacção está normalmente entre  $-100^{\circ}\text{C}$  e  $150^{\circ}\text{C}$  e de preferência de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

Variando de acordo com os compostos da matéria-prima, reagentes e semelhantes, o tempo de reacção é normalmente de 5 minutos a 24 horas e de preferência 10 minutos a 6 horas.

A seguir à finalização da reacção, o composto desejado da presente reacção pode ser obtido, por exemplo, concentrando a mistura de reacção, adicionando um solvente orgânico tal como acetato de etilo e lavando com água seguido por separação da fase orgânica contendo o composto desejado, secagem com sulfato de sódio anidro e semelhantes, e destilando o solvente.

O composto resultante pode ainda ser purificado se necessário usando um método convencional, por exemplo, recristalização, reprecipitação, cromatografia em coluna de sílica gel, ou semelhante.

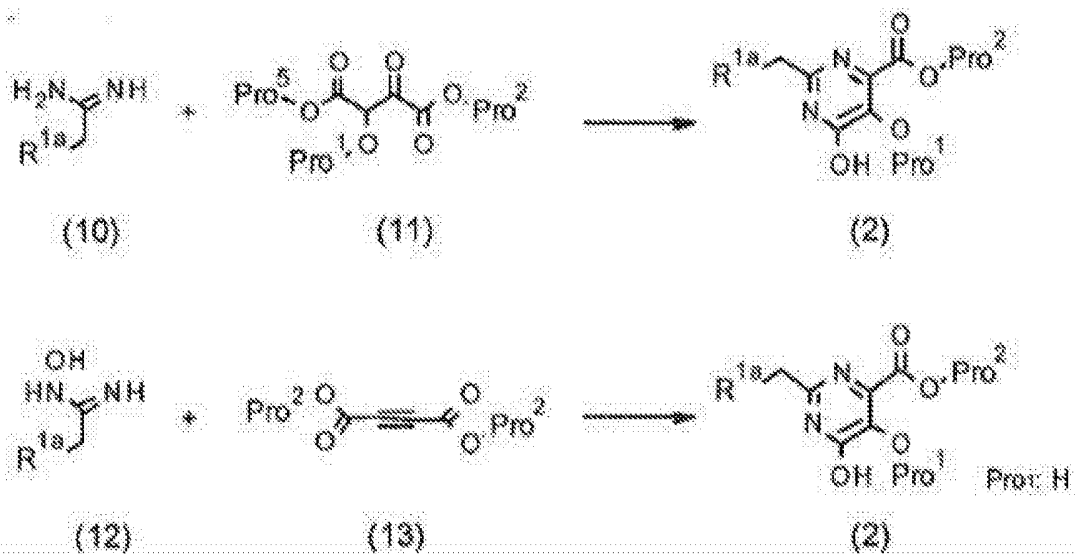
(Passo 1-2d)

Este passo é um passo para converter  $R^{2a}$  a  $R^2$ , e, no caso em que  $R^{2a}$  é um grupo alquenilo, este grupo alquenilo pode ser convertido no grupo alquilo correspondente de acordo com o Passo 1-2a1.

(Passo 2)

O Passo 2 é um passo para produzir o composto (2) usado no Passo 1.

### PASSO 2



Na fórmula acima, R<sup>1a</sup> refere-se ao mesmo significado que o previamente definido, e Pro<sup>5</sup> refere-se a um grupo protector de cada grupo funcional seleccionado a partir de grupos protectores conhecidos (e.g., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, etc.). Embora não existam limitações particulares ao Pro<sup>5</sup> desde que esteja presente de forma estável durante a reacção e não iniba a reacção, é preferido um grupo metilo.

Um composto tendo a fórmula geral (2) pode ser sintetizado usando um método conhecido (e.g., (i) um método no qual etanimidamida substituída (10) e um diéster do ácido 2-alkiloxi-3-oxosuccínico (11), sintetizado de acordo com métodos conhecidos, são condensados na presença de uma base: Dreher, S.D., Ikemoto, N., Gresham, V., Liu, J., Dormer, P.G., Balsells, J., Mathre, D., Novak, T., Armstrong III, J.D., Tetrahedron Lett., 2004, 45, 6023; ou (ii) um método no qual etanimidamidas N-hidroxi-substituídas (12) e diéster de ácido acetileno dicarboxílico (13) são condensados: Culbertson, T.P., J. Heterocycl. Chem., 1979, 16, 1423), ou usando um método de acordo com um método conhecido.

Os produtos de reacção obtidos de acordo com cada um dos passos supramencionados são isolados e purificados como não solvatos, sais destes ou vários tipos de solvatos tal como hidratos. Sais destes podem ser produzidos de acordo com um método convencional. Isolamento ou puri-

ficação são realizados aplicando métodos convencionais tais como extracção, concentração, destilação, cristalização, filtração, recristalização, vários tipos de cromatografia, ou semelhantes.

Cada tipo de isómero pode ser isolado de acordo com métodos convencionais utilizando diferenças nas propriedades físico-químicas entre isómeros. Por exemplo, isómeros ópticos podem ser separados por métodos comuns de resolução óptica (e.g., cristalização fraccionada, cromatografia, etc.). Além disso, os isómeros ópticos podem também ser produzidos a partir de matéria-prima opticamente activa adequada.

Uma formulação contendo o composto do presente invento como um ingrediente activo é preparada usando aditivos tais como um veículo e um excipiente usados para formulação convencional. Administração do composto do presente invento pode ser administração oral na forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, pós, líquidos, ou semelhantes, ou administração parentérica na forma de injeções (e.g. injeção intravenosa, injeção intramuscular, etc.), supositórios, agentes transcutâneos, agentes nasais, inalantes, ou semelhantes. A dosagem e frequência da administração do composto do presente invento são adequadamente determinadas numa base individual tendo em consideração factores tais como sintomas e idade e género do sujeito a quem se administra. A dosagem adulta é normalmente de 0,001 a 100 mg/kg por administração a um

humano adulto no caso de administração oral, e no caso de administração intravenosa, a dosagem é normalmente de 0,0001 a 10 mg/kg por administração a um adulto humano. A frequência da administração é normalmente 1 a 6 vezes por dia, ou de uma vez por dia a uma vez por 7 dias. É também preferível que a administração a um doente que faz diálise seja realizada uma vez antes ou depois de cada diálise (de preferência antes da diálise) que o doente recebe.

Formulações sólidas para administração oral de acordo com o presente invento podem ser comprimidos, pós, grânulos ou semelhantes. Tais formulações são produzidas de acordo com um método convencional misturando uma ou mais substâncias activas com um excipiente, lubrificante, agente de desintegração, ou auxiliar de dissolução inertes. O excipiente pode ser, por exemplo, lactose, manitol ou glucose. O lubrificante pode ser, por exemplo, estearato de magnésio. O agente de desintegração pode ser, por exemplo, amido carboximetilo de sódio. Os comprimidos ou pílulas podem ser fornecidas com um revestimento de açúcar, ou um revestimento gástrico ou entérico concoante necessário.

As formulações líquidas para administração oral podem ser emulsões, líquidos, suspensões, xaropes, elixires farmacologicamente aceitáveis, ou semelhantes. Tais formulações podem conter solventes inertes correntemente usados (e.g., água ou etanol purificados), e podem ainda conter solubilizantes, agentes de humificação, agentes de



suspensão, adoçantes, correctivos, fragrâncias, ou conservantes.

As injeções para administração parentérica podem ser formulações líquidas aquosas ou não aquosas estéreis, suspensões ou emulsões. Solventes aquosos para preparações de injeções podem ser, por exemplo, água destilada ou solução salina fisiológica. Solventes não aquosos para injeções podem ser, por exemplo, propilenoglicol, polietilenoglicol, óleos vegetais tais como azeite, álcoois tais como etanol e Polysorbate 80 (nome da Farmacopeia Japonesa). Tais formulações podem ainda conter agentes isotónicos, conservantes, agentes de humidificação, emulsificantes, dispersantes, estabilizadores, ou auxiliares de dissolução. Estas formulações podem ser esterilizadas, por exemplo, passando através de um filtro que retenha bactérias, incorporação de um bactericida, ou irradiação. Além disso, é também possível usar, como estas formulações, composições obtidas por dissolução ou suspensão de uma composição sólida estéril em água estéril ou solvente para injeção, antes de usar.

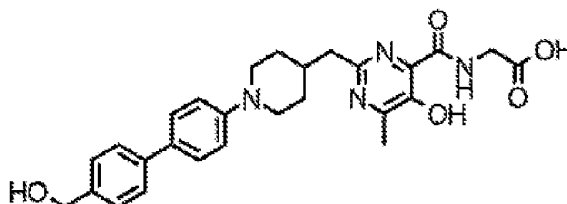
[Exemplos]

Embora o que se segue forneça exemplos e exemplos teste para explicar o presente invento com mais detalhe, o âmbito do presente invento não está limitado a isso.

(Exemplo 1)

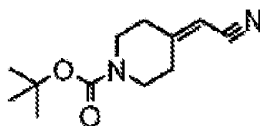
Ácido ({{[5-Hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbo-  
nil}amino)acético

[Composto 12]



(1) 4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de t-butilo

[Composto 13]



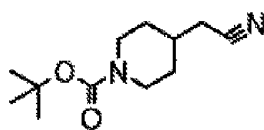
Cianometilfosfonato de dietilo (16 mL, 100 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (360 mL), e foram adicionadas uma solução de hexametildisilazida de lítio em tetra-hidrofurano (1M, 100 mL, 100 mmol) e uma solução de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de t-butilo (18 g, 91 mmol) em tetra-hidrofurano (36 mL) sob atmosfera de azoto a  $-70^{\circ}\text{C}$ , seguido de agitação à mesma temperatura durante 40 minutos. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio à solução da reacção, seguido por extracção com acetato de etilo, e o extracto foi lavado com

uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Após ter destilado o solvente a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,41$  (hexano/acetato de etilo=3/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (22 g) como um sólido branco (rendimento quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,19 (1H, s), 3,56-3,46 (4H, m), 2,56 (2H, t,  $J = 5$  Hz), 2,33 (2H, t,  $J = 5$  Hz), 1,48 (9H, s).

(2) 4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo

[Composto 14]



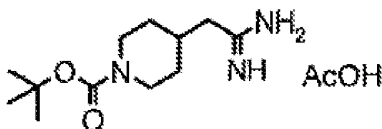
4-(cianometileno)piperidina-1-carboxilato de t-butilo (20 g, 91 mmol) foi dissolvido em acetato de etilo (400 mL), e foi adicionado 10% paládio-carvão activado (3,0 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3,5 horas sob atmosfera de hidrogénio. A solução da reacção foi filtrada com celite, e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromato-

grafia numa coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,38$  (hexano/acetato de etilo=3/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (23 g) como um sólido branco (rendimento quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,24-4,07 (2H, m), 2,78-2,64 (2H, m), 2,32 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 1,89-1,75 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,32-1,21 (2H, m).

(3) 4-(2-amino-2-iminoetil)piperidina-1-carboxilato acetato de t-butilo

[Composto 15]



4-(cianometil)piperidina-1-carboxilato de t-butilo (91 mmol) foi dissolvido em etanol (200 mL), e foi adicionada uma solução aquosa de hidroxilamina (50%, 17 mL, 170 mmol), seguida de aquecimento em refluxo durante 3,5 horas. A solução da reacção foi arrefecida, e subseqüentemente concentrada a pressão reduzida para produzir 4-[2-amino-2-(hidroximino)etil]piperidina-1-carboxilato de t-butilo como um sólido amorfo incolor.

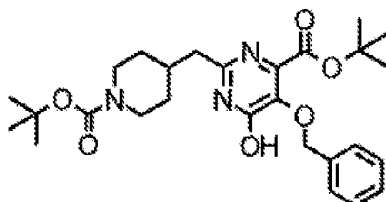
Este foi dissolvido em 1,4-dioxano (100 mL) e foram adicionados anidrido acético (17 mL, 180 mmol) e trietilamina (15 mL, 180 mmol) à temperatura ambiente, seguido de agitação à mesma temperatura durante 2 horas. Após a solução da reacção ser diluída com acetato de etilo, foi sequencialmente lavada com água, ácido clorídrico diluído e água, e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após destilar o solvente a pressão reduzida, o sólido resultante foi lavado com hexano para produzir 4-[2-(acetoximino)-2-aminoetil]piperidina-1-carboxilato de t-butilo como um sólido branco.

Este foi dissolvido em etanol (200 mL) e diclorometano (40 mL), e foi adicionado 10% paládio-carvão activado (3,6 g), seguido de agitação sob atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente durante 5 horas. A solução da reacção foi filtrada com celite, e subsequentemente, o filtrado foi concentrado a pressão reduzida para produzir o composto do título (24 g, 79 mmol) como um sólido branco (rendimento 85%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,99-3,86 (2H, m), 2,81-2,58 (2H, m), 2,23 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 1,85 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,64-1,56 (2H, m), 1,40 (9H, s), 0,99-1,08 (2H, m).

(4) 5-(Benziloxi)-2-{[1-(t-butoxicarbonil) piperidin-4-il]metil}-6-hidroxi-pirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 16]



Di-isopropilamina (30 mL, 210 mmol) foi dissolvida em tetra-hidrofurano (100 mL), e foi adicionada uma solução de n-butil-lítio em hexano (2.77 M, 77 mL, 210 mmol) gota à gota a 3<sup>o</sup>C, seguido de agitação a -78C durante 30 minutos para preparar uma solução de di-isopropilamida de lítio (LDA) em tetra-hidrofurano.

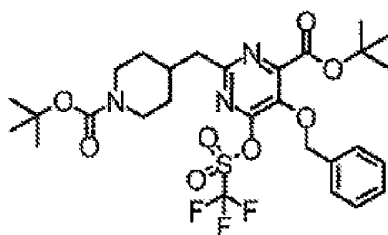
Oxalato de metilo e t-butilo (34 g, 210 mmol) e (benziloxi)acetato de metilo (35 g, 190 mmol) foram dissolvidos em tetra-hidrofurano (250 mL) e uma solução de LDA em tetra-hidrofurano preparada a -78<sup>o</sup>C foi adicionada gota à gota sob atmosfera de azoto, seguida de agitação à mesma temperatura durante 3 horas. A temperatura da solução de reacção foi gradualmente aumentada até -40<sup>o</sup>C, e subsequentemente foi adicionado ácido clorídrico (2M, 210 mL), seguido de extracção com acetato de etilo. O extracto foi lavado com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seguido de secagem sobre sulfato de magnésio anidro, e o solvente foi destilado a pressão reduzida para produzir 2-(benziloxi)-3-oxosuccinato de 1-metilo-4-t-butilo (62 g) como um óleo amarelo.

Uma parte deste óleo (36 g, 120 mmol) e 4-(2-amino-2-iminoetil)piperidina-1-carboxilato acetato de t-butilo (24 g, 79 mmol) foram dissolvidos em metanol (240 mL), e a 3°C foi adicionada uma solução de metóxido de sódio em metanol (28%, 48 mL, 240 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 14,5 horas. Ácido clorídrico (1 M, 130 mL) foi adicionado à solução da reacção, e subsequentemente o sólido depositado foi recolhido por filtração para produzir o composto do título (26 g, 52 mmol) como um sólido branco (rendimento 66%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,47-7,44 (2H, m), 7,40-7,31 (3H, m), 5,23 (2H, s), 4,21-3,91 (2H, m), 2,74-2,58 (2H, m), 2,62 (2H, d, J = 7 Hz), 2,06 (1H, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,28-1,16 (2H, m).

(5) 5-(Benziloxi)-2-{{[1-(t-butoxicarbonil) piperidin-4-il]metil}-6-{{(trifluorometil)sulfonil]oxi}pirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 17]

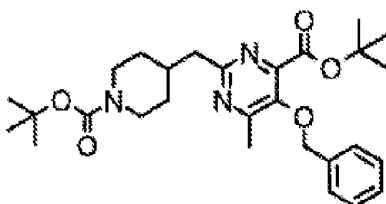


5-(Benziloxi)-2-{[1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}-6-hidroxi-pirimidino-4-carboxilato de t-butilo (5,0 g, 10 mmol) foi dissolvido em diclorometano (100 mL), e anidrido trifluorometanossulfônico (2,1 mL, 12 mmol) e trietilamina (2,1 mL, 15 mmol) foram adicionados a  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguido de agitação à mesma temperatura durante 30 minutos. Após a solução da reação ter sido concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fração correspondente ao valor de  $R_f=0,63$  (hexano/acetato de etilo=2/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (6 g, 9,5 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 95%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,44-7,36 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,21-3,95 (2H, m), 2,88 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,80-2,62 (2H, m), 2,07 (1H, m), 1,67-1,60 (2H, m), 1,57 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,27-1,17 (2H, m).

(6) 5-(Benziloxi)-2-{[1-(t-butoxicarbonil) piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 18]



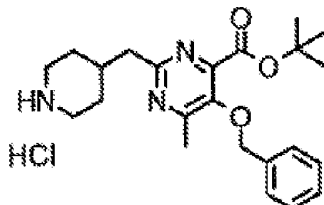


5-(Benziloxi)-2-[[1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-6-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]pirimidino-4-carboxilato de t-butilo (6,0 g, 9,5 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (90 mL) e, à temperatura ambiente, foram adicionados ácido metilborónico (1,8 g, 30 mmol), óxido de prata (6,7 g, 29 mmol), carbonato de potássio (4,0 g, 29 mmol) e o complexo dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio-diclorometano (0,78 g, 0,96 mmol), seguido de aquecimento em refluxo durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, e subsequentemente os insolúveis foram filtrados. Após o filtrado ser concentrado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,34$  (hexano/acetato de etilo=2/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (4,4 g, 8,8 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 93%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,44-7,34 (5H, m), 5,00 (2H, s), 4,17-3,98 (2H, m), 2,85 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,77-2,64 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,09 (1H, m), 1,66-1,59 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,30-1,19 (2H, m).

(7) Cloridrato de 5-(benziloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 19]

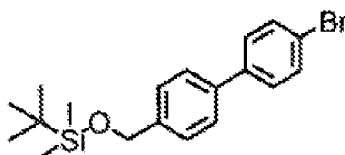


5-(Benziloxi)-2-{{[1-(t-butoxicarbonil) piperidin-4-il]metil}}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo (4,4 g, 8,8 mmol) foi dissolvido em acetato de etilo (44 mL), e foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogénio em acetato de etilo (4M, 68 mL, 270 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Foram adicionados hexano (100 mL) e acetato de etilo (100 mL) à solução da reacção, com o que se depositou um sólido. O sólido resultante foi recolhido por filtração, e seco a pressão reduzida para produzir o composto do título (3,7 g, 8,5 mmol) como um sólido branco (rendimento 95%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7,47-7,34 (5H, m), 4,99 (2H, s), 3,26-3,18 (2H, m), 2,90-2,78 (2H, m), 2,78 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,46 (3H, s), 2,12 (1H, m), 1,78-1,70 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,51-1,39 (2H, m).

(8) [(4'-Bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil) dimetilsilano

[Composto 20]

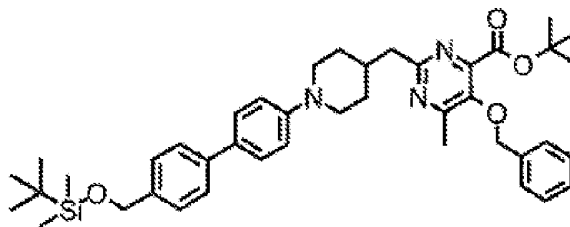


(4'-Bromobifenil-4-il)metanol (0,70 g, 2,7 mmol) e imidazolo (0,54 g, 8,0 mmol) foram dissolvidos em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi adicionado t-butildimetil-clorosilano (1,2 g, 8,0 mmol) sob atmosfera de azoto, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionada água à solução da reacção, a qual foi extraída com acetato de etilo, e subsequentemente lavada sequencialmente com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio, água e uma solução aquosa de saturada de cloreto de sódio. Após a fase orgânica ter sido concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,90$  (hexano/acetato de etilo=9/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,92 g, 2,4 mmol) como um sólido branco (rendimento 91%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,55 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,78 (2H, s), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(9) 5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-({[t-butil(dimetil) silil]oxi}metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 21]



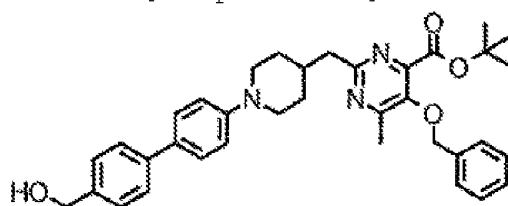
Cloridrato de 5-(benziloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidino-4-carboxilato de t-butilo (1,0 g, 2,3 mmol), [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano (0,92 g, 2,4 mmol), t-butóxido de sódio (0,67 g, 7,0 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenilo (X-POS) (0,11 g, 0,23 mmol) e tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio (0,11g, 0,12 mmol) foram suspensos em tolueno (50 mL), seguido de aquecimento em refluxo durante 3 horas sob atmosfera de azoto. A solução da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, e filtrada com celite, e subsequentemente o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,50$  (hexano/acetato de etilo=2/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,98 g, 1,4 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 61%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,52 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,49 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45-7,32 (7H, m), 6,99 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 5,01 (2H, s), 4,76 (2H, s), 3,73 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,91 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,75 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,46 (3H,

s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59 (9H, s), 1,54 (2H, q, J = 12 Hz), 0,95 (9H, s), 0,11 (6H, s).

(10) 5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 22]



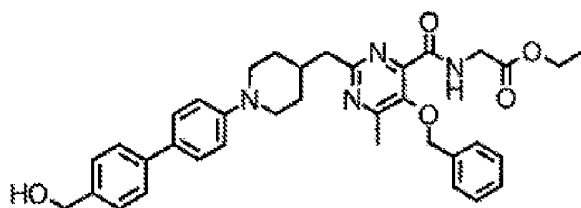
5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(t-butil(dimetil) sili]oxi}metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo (0,98 g, 1,4 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (10 mL), e foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogénio (4 M, 1,0 mL, 4 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Foi adicionada uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio à solução da reacção para neutralização, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,81 g, 1,4 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 99%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,45-7,34 (7H, m), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,01 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz),

2,91 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59 (9H, s), 1,54 (2H, q, J= 12 Hz).

(11) (([5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

[Composto 23]



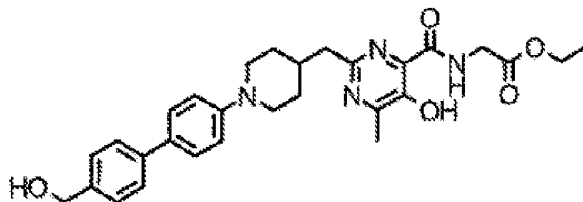
5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo (0,81 g, 1,4 mmol) foi dissolvido num solvente misto de tetra-hidrofurano (10 mL) e metanol (10 mL), e foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (5M, 10 mL, 50 mmol), seguido de agitação a 50°C durante 15 minutos. A solução da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, e foi adicionado ácido clorídrico (5 M, 10 mL, 50 mmol), seguido de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida para produzir ácido 5-(benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-carboxílico como um sólido amarelo.

Este foi dissolvido num solvente misto de tetra-hidrofurano (10 mL) e metanol (10 ml), e cloridrato do éster etílico de glicina (0,30 g, 2,1 mmol), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (0,51 g, 1,8 mmol) e N-metilmorfolina (0,39 mL, 3,5 mmol) foram adicionados, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 14 horas. A solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,60$  (hexano/acetato de etilo=1/4) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,32 g, 0,53 mmol) como um sólido amarelo (rendimento 38%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 7,56 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,52-7,47 (4H, m), 7,43-7,34 (5H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 5,12 (2H, s), 4,73 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 4,30-4,19 (4H, m), 3,75 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,90 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,78 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,47 (3H, s), 2,17-2,07 (1H, m), 1,79 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,59-1,48 (2H, m), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(12) ([5-Hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

[Composto 24]



(([5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino)acetato de etilo (0,43 g, 0,71 mmol) foi dissolvido num solvente misto de acetato de etilo (20 mL) e diclorometano (20 mL), e foi adicionado 10% paládio-carvão activado (0,080 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2,5 horas sob atmosfera de hidrogénio. A solução da reacção foi filtrada com celite, e o filtrado foi concentrado a pressão reduzida, com o que se depositou um sólido. O sólido resultante foi recolhido por filtração, e seco a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,34 g, 0,66 mmol) como um sólido branco (rendimento 93%).

EM m/z: 519 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,83 (1H, s), 9,52 (1H, t, J = 6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 5,17 (1H, la s), 4,50 (2H, s), 4,15 (2H, q, J = 7 Hz), 4,09 (2H, d, J = 6 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,79 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, q, J = 12 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz).



(13) Ácido ([5-Hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo (0,22 g, 0,42 mmol) foi dissolvido num solvente misto de metanol (5 mL) e tetra-hidrofurano (5 mL), e foi adicionada uma solução aquosa de hidróxido de sódio (1 M, 5 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, e foi adicionado ácido clorídrico (1M, 5,0 mL) ao resíduo resultante, com o que se depositou um sólido. O sólido resultante foi recolhido por filtração, e seco a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,17 g, 0,35 mmol) como um sólido branco amarelado (rendimento 82%).

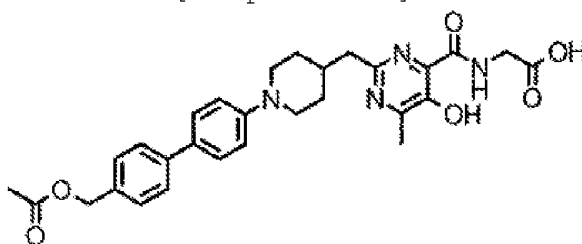
EM m/z: 491 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,87 (1H, la s), 11,92 (1H, s), 9,42 (1H, t, J = 6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,17 (1H, t, J = 6 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, q, J = 12 Hz),

(Exemplo 2)

Ácido ([2-([1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 25]



Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético (0,13 g, 0,27 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (8 mL), e foram adicionados anidrido acético (0,063 mL, 0,67 mmol), trietilamina (0,092 mL, 0,66 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,081 g, 0,66 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Após a solução da reacção ser concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/metanol), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,20$  (diclorometano/metanol=9/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida. Um solvente misto de etanol e água foi adicionado ao resíduo, com o que se depositou um sólido. O sólido resultante foi recolhido por filtração, e seco a pressão

reduzida para produzir o composto do título (0,070g, 0,13 mmol) como um sólido branco amarelado (rendimento 50%).

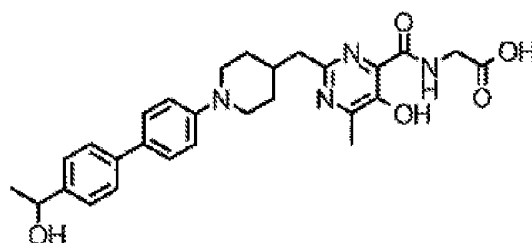
EM m/z: 533 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,86 (1H, la s), 11,91 (1H, s), 9,42 (1H, la s), 7,59 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,08 (2H, s), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 6 Hz), 2,71 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,16-2,03 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, q, J = 12 Hz).

(Exemplo 3)

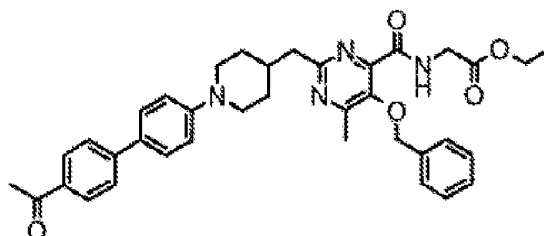
Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 26]



(1) ({[2-{{1-(4'-acetilbifenil-4-il)piperidin-4-il}metil}-5-(benziloxi)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

[Composto 27]

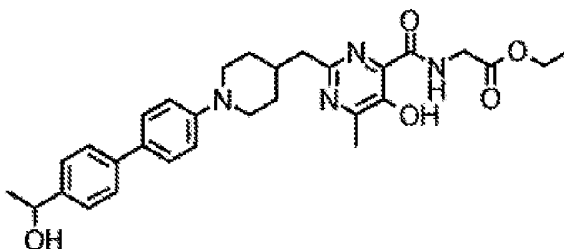


De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(11), mas usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)etanona em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 35%) foi produzido como um sólido amarelo.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (1H, t, J = 5 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,42-7,34 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 5,13 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 7 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5 Hz), 3,79 (2H, d, J = 13 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,81 (2H, t, J = 13 Hz), 2,62 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,20-2,09 (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 13 Hz), 1,59-1,47 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ([5-Hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxi)etil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo

[Composto 28]



(([2-{{[1-(4'-Acetilbifenil-4-il)piperidin-4-il]metil}}-5-(benziloxi)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo (0,67 g, 1,1 mmol) foi dissolvido num solvente misto de acetato de etilo (35 mL) e diclorometano (35 mL), e foi adicionado 10% paládio-carvão activado (0,65 g), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 8 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após a solução da reacção ter sido filtrada com celite, o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,27$  (diclorometano/acetato de etilo=1/3) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,44 g, 0,82 mmol) como um sólido branco (rendimento 77%).

EM m/z: 533 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,37 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,49 (2H, d, J =

9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,98-4,90 (1H, m), 4,29 (2H, q, J = 7 Hz), 4,23 (2H, d, J = 6 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,84 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,54 (3H, s), 2,13-2,01 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59-1,45 (2H, m), 1,54 (3H, d, J = 7 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com o Exemplo 1-(13), mas usando ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il] piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino) acetato de etilo vez de ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, o composto do título (rendimento 96%) foi produzido como um sólido castanho claro.

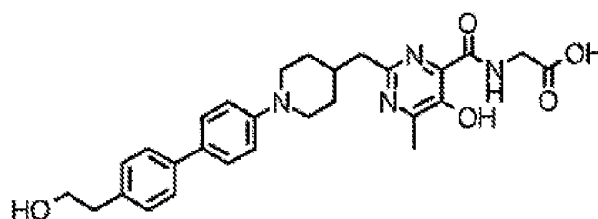
EM m/z: 505 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,31 (1H, t, J = 6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 5,13 (1H, la s), 4,72 (1H, q, J = 7 Hz), 3,92 (2H, d, J = 6 Hz), 3,72 (2H, d, J = 13 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,69 (2H, t, J = 13 Hz), 2,43 (3H, s), 2,14-2,03 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,42-1,30 (2H, m).

(Exemplo 4)

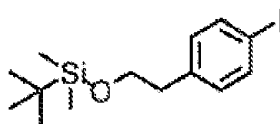
Ácido (([5-hidroxi-2-((1-[4'-(2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonylamino)acético

[Composto 29]



t-butilo[2-(4-Iodofenil)etoxi]dimetilsilano

[Composto 30]

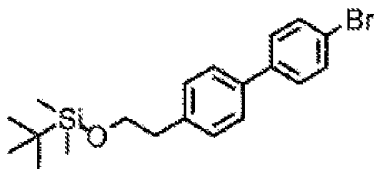


De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando 2-(4-iodofenil)etanol em vez de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 97%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,59 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,96 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 3,77 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 2,75 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 0,86 (9H, s), -0,03 (6H, s).

(2) [2-(4'-Bromobifenil-4-il)etoxi](t-butil)dimetilsilano

[Composto 31]



t-butilo[2-(4-iodofenil)etoxi]dimetilsilano (7,1 g, 19,6 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (4,8 g, 23,9 mmol), fosfato de tripotássio n-hidratado (10,4 g, 49,0 mmol) e um complexo dicloreto de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio-diclorometano (0,80 g, 0,98 mmol) foram suspensos em 1,2-dimetoxietano (150 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas sob atmosfera de azoto. Após a solução da reacção ser filtrada com celite, o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,90$  (hexano/acetato de etilo=19/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (2,0 g, 5,1 mmol) como um sólido branco (rendimento 26%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,57 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,50 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,47 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,31 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 3,86 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 2,89 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 0,91 (9H, s), 0,03 (6H, s),



(3) Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-etil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]-carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(13), mas usando [2-(4'-bromobifenil-4-il)etoxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 15%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

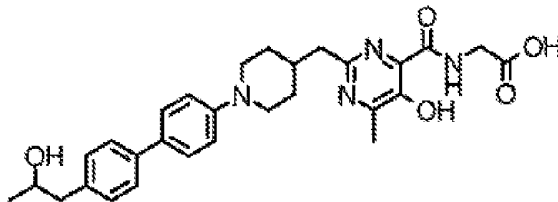
EM m/z: 505 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,88 (1H, la s), 11,91 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 6 Hz), 7,48 (4H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,65 (1H, t, J = 6 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,61 (2H, q, J = 6 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,75-2,66 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, q, J = 12 Hz).

(Exemplo 5)

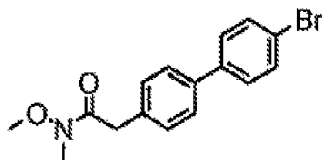
Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-propil)bi-fenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]-carbonil}amino)acético

[Composto 32]



(1) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

[Composto 33]



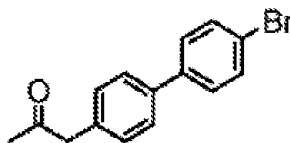
Ácido (4'-bromofenil-4-il)acético (12 g, 37 mmol) foi dissolvido num solvente misto de tetra-hidrofurano (200 mL) e metanol (200 mL), e foram adicionados cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,4 g, 56 mmol), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (15 g, 60 mmol) e N-metilmorfolina (6,1 mL, 56 mmol), seguidos de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois a solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, foi adicionado acetato de etilo ao resíduo resultante, e a fase orgânica foi lavada com água. Após o solvente ter destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,45$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do

título (12 g, 37 mmol) como um sólido branco (rendimento 100%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,55 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,37 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 3,82 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,22 (3H, s).

(2) (4'-Bromofenil-4-il)acetona

[Composto 34]



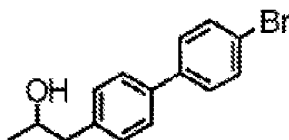
Uma solução de metil-lítio em éter dietílico (40 mL, 44 mmol) foi diluída com tetra-hidrofurano (120 mL), e foi adicionada uma solução de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-N-metoxi-N-metilacetamida (12 g, 37 mmol) em tetra-hidrofurano (50 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , seguido por agitação à mesma temperatura durante 30 minutos. Foi adicionada água à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente o solvente foi destilado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,50$  (hexano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do

título (7,6 g, 26 mmol) como um sólido branco (rendimento 71%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,56 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,53 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 3,76 (2H, s), 2,21 (3H, s).

(3) 1-(4'-Bromobifenil-4-il)propano-2-ol

[Composto 35]

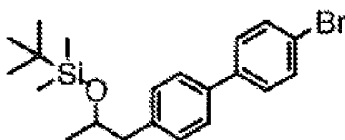


(4'-Bromofenil-4-il)acetona (7,6 g, 26 mmol) foi dissolvido em etanol (250 mL), e foi adicionado borohidreto de sódio (1,2 g, 32 mmol) a 0°C, seguido de agitação à mesma temperatura durante 30 minutos. Depois a solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, foi adicionado acetato de etilo ao resíduo resultante, e a fase orgânica foi lavada com água. Após o solvente ter destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,45$  (hexano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (7,6 g, 26 mmol) como um sólido branco (rendimento 99%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,56 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,30 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,07 (1H, la s), 2,84 (1H, dd,  $J = 13$  Hz, 5 Hz), 2,73 (1H, dd,  $J = 13$  Hz, 3 Hz), 1,58-1,49 (1H, m), 1,28 (3H, d,  $J = 6$  Hz).

(4) [2-(4'-Bromobifenil-4-il)-1-metiletoksi](t-butil)dimetilsilano

[Composto 36]



De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)propano-2-ol em vez de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 96%) foi produzido como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,54 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,04-3,93 (1H, m), 2,80-2,67 (2H, m), 1,17 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 0,83 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,17 (3H, s).

(5) Ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(13), mas usando [2-(4'-bromobifenil-4-il)-1-metiletoksi](t-butil) dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoksi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 35%) foi produzido como um sólido branco.

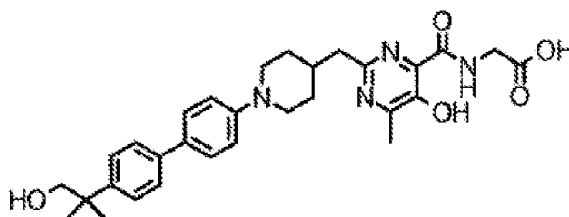
EM m/z: 519 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,89 (1H, 1a s), 11,92 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 4,58 (1H, d, J = 5 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,86-3,79 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,74-2,65 (3H, m), 2,57 (1H, dd, J = 13 Hz, 6 Hz), 2,44 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6 Hz).

(Exemplo 6)

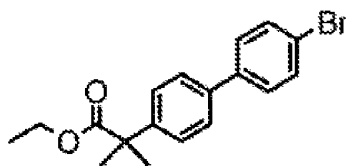
Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 37]



(1) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2-metilpropionato de etilo

[Composto 38]



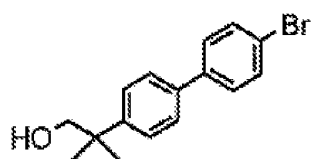
(4'-Bromobifenil-4-il)acetato de etilo (7,6 g, 24 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (130 mL), e foi adicionado borohidreto de sódio (55%, 3,1 g, 71 mmol) a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Foi adicionado iodeto de metilo (4,4, mL, 71 mmol) à solução da reacção, seguido de agitação à temperatura ambiente durante mais 20 horas. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente o solvente foi destilado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,50$  (hexano/acetato de etilo=10/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (6,2 g, 18 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 76%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,55 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,40 (2H,

d,  $J = 8$  Hz), 4,14 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 1,61 (6H, s), 1,21 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(2) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2-metilpropan-1-ol

[Composto 39]



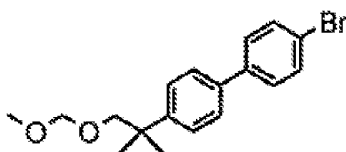
2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2-metilpropionato de etilo (6,2 g, 18 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (150 mL), e foi adicionado hidreto de alumínio e lítio (0,68 g, 18 mmol) a 0°C, seguido de agitação à mesma temperatura durante 1,5 hora. Foi adicionada água à solução da reacção, e os insolúveis foram filtrados com celite, seguido de extracção com acetato de etilo. Após o solvente ter sido destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,40$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (5,0 g, 16 mmol) como um sólido branco (rendimento 92%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,59-7,51 (4H, m), 7,49-7,43 (4H, m), 3,66 (2H, s), 1,38 (6H, s).



(3) 4-Bromo-4'-[2-(metoximetoxi)-1,1-dimetiletíl]bifenilo

[Composto 40]



2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2-metilpropan-1-ol (5,0 g, 16 mmol) foi dissolvido em tolueno (40 mL), e foram adicionados éter clorometilmetílico (2,5 mL, 33 mmol) e N,N-di-isopropiletilamina (3,6 mL, 21 mmol), seguidos de agitação à temperatura ambiente durante 17 horas. Após a solução da reacção ter sido diluída com acetato de etilo, a fase orgânica foi lavada com água. Após o solvente ser destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,45$  (hexano/acetato de etilo=10/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (5,8 g, 16 mmol) como um sólido branco (rendimento 100%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,54 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,47 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,58 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,39 (6H, s).

(4) Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(13), mas usando 4-bromo-4'-[2-(metoximetoxi)-1,1-dimetiletil] bifenilo em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 25%) foi produzido como um sólido branco.

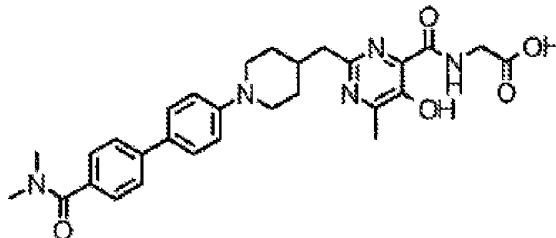
EM m/z: 533 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,86 (1H, la s), 11,91 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,67 (1H, la s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,42 (2H, s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,23 (6H, s).

(Exemplo 7)

Ácido ({[2-({1-[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 41]



De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(11) a 1-(13), mas usando 4'-bromo-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 29%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

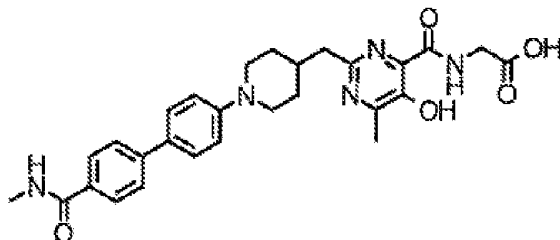
EM m/z: 532 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,88 (1H, 1a s), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,77 (2H, d, J = 12 Hz), 2,97 (6H, 1a s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, q, J = 12 Hz).

(Exemplo 8)

Ácido (([5-hidroxi-6-metil-2-({1-[4'-(metilcarbamoyl)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)pirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Composto 42]



De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(11) a 1-(13), mas usando (4'-bromo-N-metilbifenil-4-carboxamida em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 20%) foi produzido como um sólido amarelo.

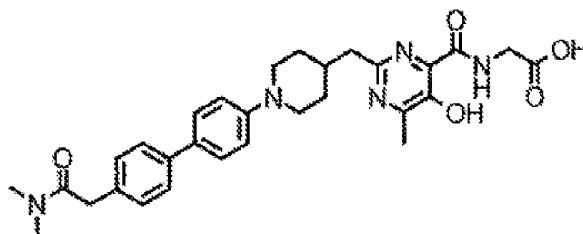
EM m/z: 518 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,28 (1H, la s), 8,42 (1H, d, J = 4 Hz), 7,86 (2H, d, J= 8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 3,86 (2H, la s), 3,78 (2H, d, J = 12 Hz), 2,81-2,69 (7H, m), 2,44 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, q, J = 12 Hz).

(Exemplo 9)

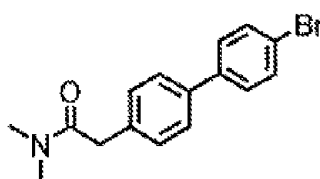
Ácido [(2-[(1-{4'-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acético

[Composto 43]



(1) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-N,N-dimetilacetamida

[Composto 44]



Ácido (4'-bromobifenil-4-il)acético (1,0 g, 3,4 mmol) foi dissolvido num solvente misto de tetra-hidro-furano (20 mL) e metanol (20 mL), e foram adicionados cloridrato de dimetilamina (0,42 g, 5,2 mmol), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (1,3 g, 4,7 mmol) e N-metilmorfolina (0,95 mL, 8,6 mmol), seguidos de agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. Depois a solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,55$  (diclorometano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina

foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,82 g, 2,6 mmol) como um sólido branco (rendimento 75%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,55 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,33 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 3,75 (2H, s), 3,04 (3H, s), 2,99 (3H, s).

(2) Ácido [(2-[(1-{4'-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(11) a 1-(13), mas usando 2-(4'-bromobifenil-4-il)-N,N-dimetilacetamida em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)-dimetilsilano, o composto do título (rendimento 11%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

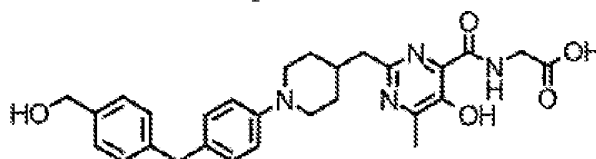
EM  $m/z$ : 546 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,92 (1H, 1a s), 9,39 (1H t,  $J = 6$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,49 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,99 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,00 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,74 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 3,69 (2H, s), 3,01 (3H, s), 2,84 (3H, s), 2,78 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,70 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,37 (2H, q,  $J = 12$  Hz).

(Exemplo 10)

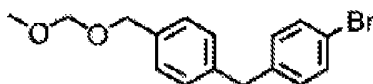
Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(hidroximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 45]



(1) 1-Bromo-4-{4-[(metoximetoxi)metil]benzil}benzeno

[Composto 46]



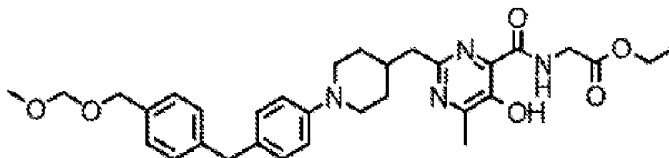
[4-(4-Bromobenzil)fenil]metanol (2,7 g, 9,6 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (50 mL), e foi adicionado borohidreto de sódio (55%, 0,50 g, 12 mmol) a 0°C, seguido de agitação à mesma temperatura durante 30 minutos em atmosfera de azoto. À solução da reacção a 0°C foi adicionada gota à gota uma solução de éter cloro-metilmetílico (1,0 mL, 13 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas. Foi adicionada à solução da reacção uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seguida de extracção com acetato de etilo, e a fase orgânica foi seca sobre

sulfato de sódio anidro. Após o solvente ser destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,55$  (hexano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (2,5 g, 7,8 mmol) como um óleo incolor (rendimento 81%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,28 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,15 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,04 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,70 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,41 (3H, s).

(2) {[ (5-hidroxi-2-[[1-(4-{4-[(metoximetoxi)metil]benzil}fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il)142arbonilo]amino}acetato de etilo

[Composto 47]



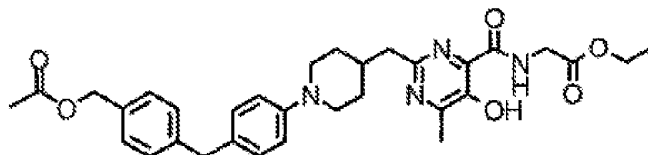
De acordo com os Exemplos 1-(9), 1-(11) e 1-(12), mas usando 1-bromo-4-{4-[(metoximetoxi)metil]benzil}benzeno em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 33%) foi produzido como um óleo amarelo.



$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,36 (1H, s), 8,49 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,28-7,23 (2H, m), 7,16 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,04 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 6,86 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 4,69 (2H, s), 4,55 (2H, s), 4,28 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,22 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,89 (2H, s), 3,61 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 3,40 (3H, s), 2,82 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,66 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,53 (3H, s), 2,05-1,98 (1H, m), 1,75 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,54-1,44 (2H, m), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(3) [({2-[[1-{4-[4-(acetoximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de etilo

[Composto 48]



{[(5-hidroxi-2-[[1-(4-{4-[(metoximetoxi)metil]-benzil}fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acetato de etilo (1,1 g, 1,9 mmol) foi dissolvido em acetato de etilo (14 mL), e foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogénio em dioxano (4M, 7 mL, 28 mmol) à temperatura ambiente, seguida de agitação à mesma temperatura durante 12 horas. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi seca sobre

sulfato de sódio anidro. Após o solvente ter sido destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,60$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,74 g, 1,3 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 69%).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,35 (1H, s), 8,48 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,28-7,23 (2H, m), 7,17 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,04 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 6,86 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 5,06 (2H, s), 4,28 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,22 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,89 (2H, s), 3,61 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,82 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,66 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,53 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,77-1,70 (2H, m), 1,54-1,46 (2H, m), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(4) Ácido [({5-Hidroxi-2-[(1-{4-[4-(hidroximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

De acordo com o Exemplo 1-(13), mas usando [({2-[(1-{4-[4-(acetoximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de etilo em vez de ([5-hidroxi-2-({1-[9'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino)acetato de etilo, o composto do título (rendimento 61%) foi produzido como um sólido amarelo.

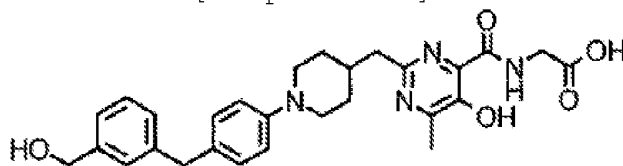
EM m/z: 505 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,90 (1H, s), 9,38 (1H, t, J = 6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8 Hz), 5,08 (1H, t, J = 6 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,79 (2H, s), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,58 (2H, t, J = 12 Hz), 2,43 (3H, s), 2,03 (1H, la s), 1,65 (2H, d, J = 12 Hz), 1,38-1,29 (2H, m).

(Exemplo 11)

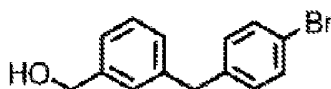
Ácido [({5-Hidroxi-2-[(1-{4-[3-(hidroximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 49]



(1) [3-(4-Bromobenzil)fenil]metanol

[Composto 50]



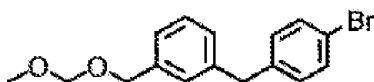
Brometo de 4-bromobenzilo (6,1 g, 22 mmol) e áci-

do [3-(hidroximetil)fenil]borónico (3,0 g, 20 mmol) foram dissolvidos num solvente misto de tolueno (40 mL), etanol (30 mL) e água (20 mL), e tetraquo(trifenilfosfina)paládio (1,1 g, 1,0 mmol) e carbonato de sódio (4,2 g, 40 mmol) foram adicionados sob atmosfera de azoto, seguido de aquecimento em refluxo durante 6 horas. Foi adicionada água à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após o solvente ter sido destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,75$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (4,7 g, 17 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 85%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,29 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7,22 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,17 (1H, s), 7,10 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,06 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,66 (2H, s), 3,93 (2H, s), 1,65 (1H, la s).

(2) 1-Bromo-4-{3-[(metoximetoxi)metil]benzil}benzeno

[Composto 51]



De acordo com o Exemplo 10-(1) mas usando [3-(4-bromobenzil)fenil]metanol em vez de [4-(4-bromobenzil)fenil]metanol, o composto do título (rendimento 65%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,28 (1H, t,  $J = 7$  Hz), 7,21 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 7,16 (1H, s), 7,08 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 7,06 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 4,70 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,93 (2H, s), 3,40 (3H, s).

(3) Ácido [(5-Hidroxi-2-[(1-{4-[3-(hidroximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético

De acordo com os Exemplos 1-(9), 1-(11), 1-(12), 1-(10) e 1-(13) mas usando 1-bromo-4-{3-[(metoximetoximetil)benzil]benzeno em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 23%) foi produzido como um sólido amarelo.

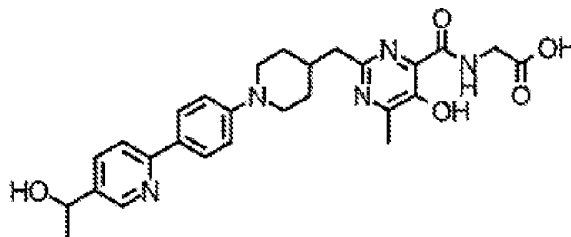
EM  $m/z$ : 505 (M+H) $^+$ ;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,89 (1H, la s), 11,91 (1H, s), 9,41 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 7,21 (1H, t,  $J = 7$  Hz), 7,14 (1H, s), 7,10 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 7,06 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 7,05-7,00 (2H, m), 6,87-6,79 (2H, m), 5,14 (1H, la s), 4,44 (2H, s), 4,00 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,80 (2H, brs), 3,58 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,76 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,64-2,54 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,04 (1H, la s), 1,70-1,61 (2H, m), 1,40-1,29 (2H, m).

(Exemplo 12)

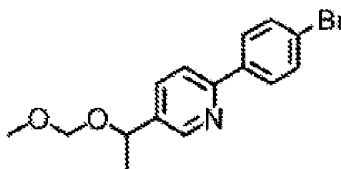
Ácido [({5-Hidroxi-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 52]



(1) 2-(4-Bromofenil)-5-[1-(metoximetoxi)etil]piridina

[Composto 53]



6-(4-Bromofenil)nicotinaldeído (3,2 g, 12 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (50 mL), e uma solução de metil-lítio em éter dietílico (1,0 M, 15 mL, 15 mmol) foi adicionada gota à gota a  $-78^{\circ}\text{C}$  sob atmosfera de azoto, seguido de agitação à mesma temperatura durante 1 hora. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio foi adicionada à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation,

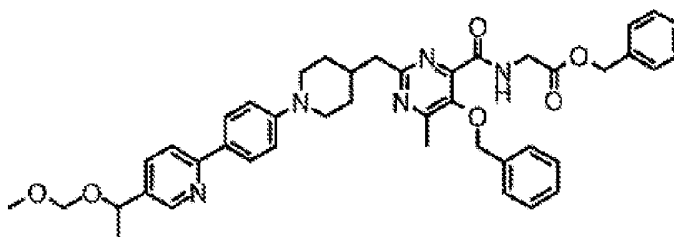
solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,30$  (hexano/acetato de etilo=2/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir 1-[6-(4-bromofenil)piridin-3-il]etanol (2,0 g, 7,2 mmol) como um sólido branco (rendimento 59%).

De acordo com o Exemplo 10-(1) mas usando 1-[6-(4-bromofenil)piridin-3-il]etanol (2,0 g, 7,2 mmol) em vez de [4-(4-bromobenzil)fenil]metanol, o composto do título (1,8 g, 5,6 mmol) foi produzido como um sólido amarelo pálido (rendimento 78%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,64 (1H, s), 7,87 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,60 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 4,84 (1H, q,  $J = 6$  Hz), 4,64 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 4,58 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 3,38 (3H, s), 1,54 (3H, d,  $J = 6$  Hz).

(2) ({[5-(benziloxi)-2-{[1-(4-{5-[1-(metoximeto-xi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de benzilo

[Composto 54]



De acordo com o Exemplo 1-(9), mas usando 2-(4-bromofenil)-5-[1-(metoximetoxi)etil]piridina em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, foi produzido 5-(benziloxi)-2-{{1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo como um óleo amarelo (rendimento 45%).

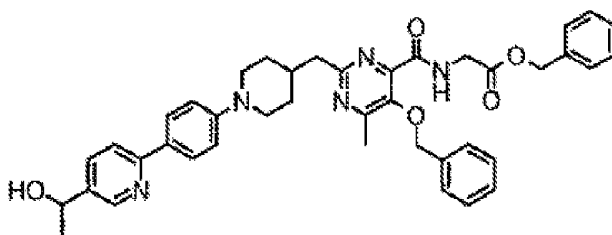
De acordo com o Exemplo 1-(11), mas usando o éster p-toluenossulfonato de benzilo da glicona em vez de cloridrato de éster etílico de glicina, e 5-(benziloxi)-2-{{1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo em vez de 5-(benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, o composto do título (rendimento quantitativo) foi produzido como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,58 (1H, s), 8,39 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,91 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,69-7,64 (2H, m), 7,48 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,40-7,22 (8H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,24 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,81 (1H, q,  $J = 7$  Hz), 4,62 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 4,58 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 4,30 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,80 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 3,38 (3H, s), 2,88 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,80 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,47 (3H, s), 2,18-2,08 (1H, m), 1,78 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,55-1,48 (2H, m), 1,52 (3H, d,  $J = 7$  Hz).



(3) [({5-(Benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo

[Composto 55]



[({5-(benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-metoximetoxi)-etil]piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo (0,80 g, 1,1 mmol) foi dissolvido em acetato de etilo (6 mL), e foi adicionada uma solução de cloreto de hidrogénio em dioxano (4 M, 1,5 mL, 6,0 mmol), seguida de agitação à temperatura ambiente durante 1,5 hora. Após o hexano ter sido adicionado à solução da reacção, o sólido depositado foi recolhido por filtração usando hexano. A isto, foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,30$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,32 g, 0,49 mmol) como um sólido amarelo (rendimento 44%).

EM m/z: 686 (M+H)<sup>+</sup>.

(4) Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[({5-(benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo (0,10 g, 0,16 mmol) foi dissolvido em acetato de etilo (30 mL), e foi adicionado 10% paládio-carvão activado (0,25 g), seguido por agitação à temperatura ambiente durante 9 horas sob atmosfera de hidrogénio. Após a solução da reacção ser filtrada com celite, o filtrado foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: acetato de etilo/metanol), e uma fracção correspondente ao valor de R<sub>f</sub>=0,10 (acetato de etilo/metanol=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,045 g, 0,089 mmol) como um sólido amarelo (rendimento 56%).

EM m/z: 506 (M+H)<sup>+</sup>;

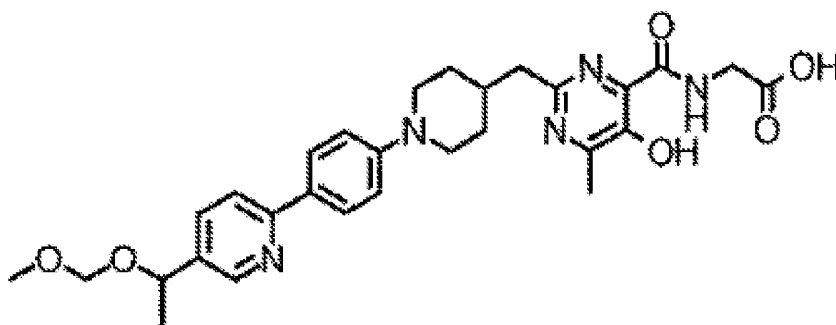
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,42 (1H, t, J = 5 Hz), 9,06 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8 Hz), 4,35 (1H, q, J = 7 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,88 (2H, d, J =

13 Hz), 2,83-2,77 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,20-2,17 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7 Hz), 1,36-1,33 (2H, m).

(Exemplo 13)

Ácido {[ (5-hidroxi-2-{{[1-(4-{{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acético

[Composto 56]



De acordo com o Exemplo 12-(4), mas usando ({{[5-(benziloxi)-2-{{[1-(4-{{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acetato de benzilo obtido no Exemplo 12-(2) em vez de ({{[5-(benziloxi)-2-{{[1-(4-{{5-(1-hidroxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acetato de benzilo, o composto do título foi produzido como um sólido castanho claro (rendimento 39%).

EM m/z: 550 (M+H)<sup>+</sup>;

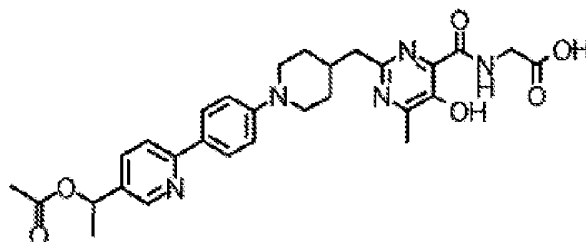
<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,23 (1H, 1a s), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8 Hz), 7,82 (1H, d, J =

8 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,76 (1H, q, J = 7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 7 Hz), 3,84-3,76 (4H, m), 3,25 (3H, s), 2,78-2,72 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,13-2,05 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,44 (3H, d, J = 7 Hz), 1,40-1,30 (2H, m).

(Exemplo 14)

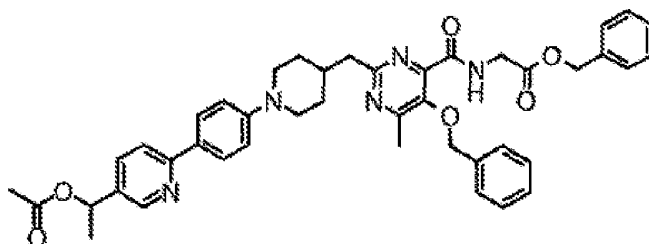
Ácido [(2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 57]



(1) [(2-[(1-{4-[5-(1-Acetoxietil)piridin-2-il]-fenil}piperidin-4-il)metil]-5-(benziloxi)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo

[Composto 58]



[({5-(Benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo (0,24 g, 0,35 mmol) obtido no Exemplo 12-(3) foi dissolvido em diclorometano (30 mL), e foram adicionados anidrido acético (0,050 mL, 0,52 mmol) e trietilamina (1,8 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. O anidrido acético (1,8 mL) e piridina (0,90 mL) foram adicionados à solução da reacção, seguido de agitação durante 12 horas, e subsequentemente foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. Após a fase orgânica ser concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,40$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,12 g, 0,17 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 48%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,62 (1H, s), 8,38 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,90 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,68-7,63 (2H, m), 7,48 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,40-7,21 (8H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,92 (1H, q,  $J = 6$  Hz), 5,24 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,30 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,80 (2H, d,  $J = 13$  Hz), 2,88 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,81 (2H, t,  $J = 13$  Hz), 2,47 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,78 (2H, d,  $J = 13$  Hz), 1,58 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1,57-1,48 (2H, m).

(2) Ácido [({2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

De acordo com o Exemplo 12-(4), mas usando [({2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-(benziloxi)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)-amino]acetato de benzilo em vez de [({5-(benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo, o composto do título (rendimento 98%) foi produzido como um sólido amarelo claro.

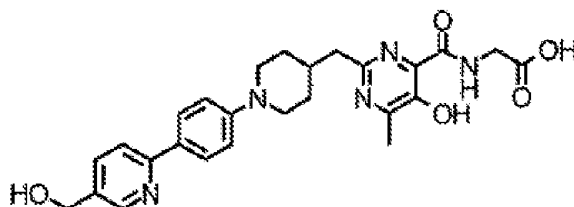
EM m/z: 548 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,83 (1H, q, J = 6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 6 Hz), 3,81 (2H, d, J = 12 Hz), 2,79-2,73 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,16-2,08 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,52 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40-1,30 (2H, m).

(Exemplo 15)

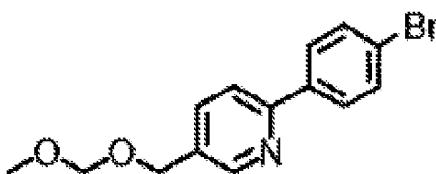
Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 59]



(1) 2-(4-Bromofenil)-5-[(metoximetoxi)metil]piridina

[Composto 60]



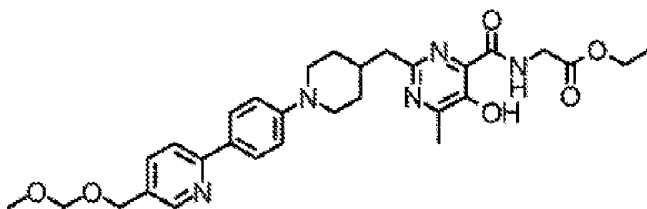
De acordo com o Exemplo 11-(1), mas usando (6-bromopiridin-3-il)metanol em vez de brometo de 4-bromobenzilo, e ácido 4-bromofenilborónico em vez de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, foi produzido [6-(4-bromofenil)piridin-3-il]metanol como um sólido branco (rendimento 51%).

De acordo com o Exemplo 10-(1), mas usando [6-(4-bromofenil)piridin-3-il]metanol em vez de [4-(4-bromobenzil)fenil]metanol, o composto do título (rendimento quantitativo) foi produzido como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,66 (1H, s), 7,88 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,60 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,74 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,43 (3H, s).

{[(5-Hidroxi-2-{[1-(4-{5-[(metoximetoxi)metil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}acetato de etilo

[Composto 61]



De acordo com os Exemplos 1-(9), 1-(11) e 1-(12)), mas usando 2-(4-bromofenil)-5-[(metoximetoxi)metil]piridina em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 22%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 564 (M<sup>+</sup> H);

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,37 (1H, s), 8,60 (1H s), 8,50 (1H, t, J = 5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8Hz), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,73 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5 Hz), 3,79 (2H, d, J = 12 Hz), 3,42 (3H, s), 2,84-2,77 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2,13-2,07 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,54-1,46 (2H, m), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz).



(3) Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

De acordo com os Exemplos 12-(3) e 1-(13), mas usando {[5-hidroxi-2-[[1-(4-{5-[(metoximetoxi)metil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil]amino}acetato de etilo em vez de {[5-(benziloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil]-amino}acetate de benzilo, o composto do título (rendimento 87%) foi produzido como um sólido amarelo.

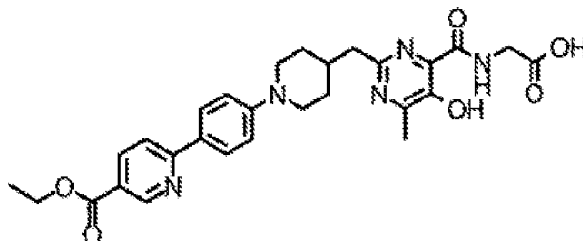
EM m/z: 492 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,39 (1H, t, J = 5 Hz), 8,50 (1H, s), 7,92 (2H, d, J = 8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5 Hz), 3,98 (2H, d, J = 5 Hz), 3,80 (2H, d, J = 13 Hz), 2,79-2,72 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,17-2,07 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,40-1,30 (2H, m).

(Exemplo 16)

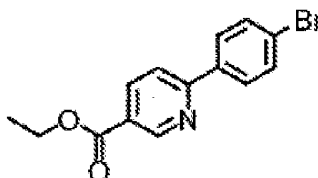
Ácido [({2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}arbonilo)amino]acético

[Composto 62]



(1) 6-(4-Bromofenil)nicotinato de etilo

[Composto 63]

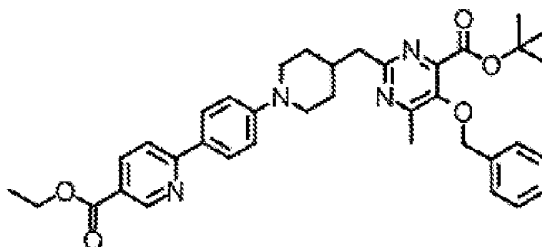


De acordo com o Exemplo 11-(1), mas usando 6-bromonicotinato de etilo em vez de brometo de 4-bromobenzilo, e ácido 4-bromofenilborónico em vez de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, o composto do título (rendimento 98%) foi produzido como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,28 (1H, s), 8,36 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,96 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,64 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,44 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 1,43 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(2) 5-(Benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 64]

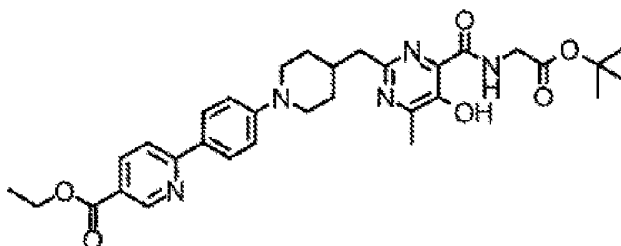


De acordo com o Exemplo 1-(9), mas usando 6-(4-bromofenil)nicotinato de etilo em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 23%) foi produzido como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,21 (1H, s), 8,26 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,99 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,72 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,43-7,38 (5H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 5,01 (2H, s), 4,42 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 3,83 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,91-2,81 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,20-2,12 (1H, m), 1,80 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,59 (9H, s), 1,57-1,48 (2H, m), 1,42 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

6-{4-[4-({4-[(2-t-Butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-2-il}metil)piperidin-1-il]fenil}nicotinato de etilo

[Composto 65]



5-(Benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo (0,25 g, 0,40 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL), e foi adicionado ácido trifluoroacético (10 mL), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, e foi adicionada uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. Depois a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, o solvente foi destilado a pressão reduzida para produzir ácido 2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidine4-carboxílico.

Este foi dissolvido num solvente misto de tetra-hidrofurano (20 mL) e metanol (20 mL), e foram adicionados cloridrato do éster t-butílico de glicina (0,13 g, 0,80 mmol), cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolínio (0,22 g, 0,80 mmol) e N-metilmorfolina (0,40 mL, 4,0 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. A solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, e foi adicionado acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi lavada com água. Depois de destilado o solvente a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,70$  (hexano/acetato de etilo=1/1)

por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,043 g, 0,073 mmol) como um sólido amarelo (rendimento 18%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,45 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,46 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 8,29-8,23 (1H, m), 7,99 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,74-7,68 (1H, m), 6,99 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 4,42 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,12 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,84 (2H, d,  $J = 13$  Hz), 2,89-2,79 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2,15-2,08 (1H, m), 1,86-1,45 (4H, m), 1,52 (9H, s), 1,42 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(4) Ácido [({2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

6-{4-[4-({4-[(2-t-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-2-il}metil)piperidin-1-il]fenil}-nicotinato de etilo (0,043 g, 0,073 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL), e foi adicionado ácido trifluoroacético (5 mL) à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 12 horas. Foi adicionado ácido clorídrico (1M) à solução da reacção, seguido de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. Depois o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: acetato de etilo/metanol), uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,10$  (acetato de etilo/metanol=4/1) por cromatografia em

camada fina foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etilo, seguido da adição de éter di-isopropílico, e subseqüentemente o sólido depositado foi recolhido por filtração usando éter di-isopropílico para produzir o composto do título (0,020 g, 0,037 mmol) como um sólido amarelo pálido (rendimento 51%).

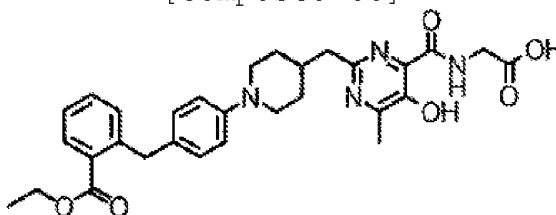
EM m/z: 534 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,36 (1H, 1a s), 9,06 (1H, d, J = 2 Hz), 8,23 (1H dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,04 (2H, d, J = 9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 4,35 (2H, q, J = 7 Hz), 3,93 (2H, 1a s), 3,88 (2H, d, J = 12 Hz), 2,83-2,77 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,19-2,11 (1H, m), 1,70 (2H, d, J = 12 Hz), 1,39-1,30 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7 Hz).

(Exemplo 17)

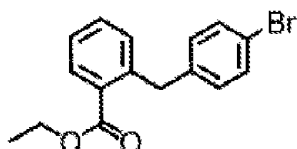
Ácido [(2-[(1-(4-[2-(etoxicarbonil)benzil]fenil)piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acético

[Composto 66]



## (1) 2-(4-Bromobenzil)benzoato de etilo

[Composto 67]

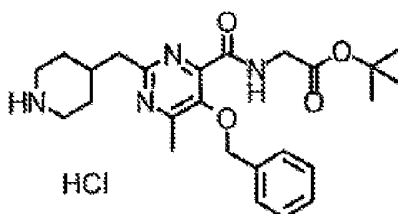


De acordo com o Exemplo 11-(1), mas usando ácido [2-(etoxicarbonil)fenil]borônico em vez de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borônico, o composto do título (rendimento 78%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,92 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,44 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7,37 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,31 (1H, t,  $J = 8$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,02 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,33 (2H, s), 4,28 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 1,31 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(2) Cloridrato de ([5-(benziloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de t-butilo

[Composto 68]



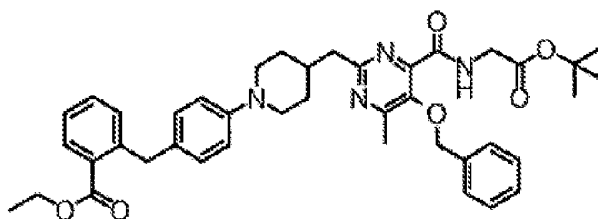
De acordo com os Exemplos 1-(11) e 1-(7), mas

usando 5-(benziloxi)-2-{{1-(t-butoxicarbonil)piperidin-9-il]metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo obtido no Exemplo 1-(6) em vez de 5-(benziloxi)-2-{{1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, e cloridrato do éster t-butílico da glicina em vez do cloridrato do éster etílico da glicina, o composto do título (rendimento 72%) foi produzido como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,46-7,45 (2H, m), 7,36-7,35 (3H, m), 5,11 (2H, s), 4,05 (2H, s), 3,38 (2H, d,  $J=13$  Hz), 2,99 (2H, t,  $J=13$  Hz), 2,90 (2H, d,  $J=7$  Hz), 2,45 (3H, s), 2,36-2,27 (1H, m), 1,92 (2H, d,  $J=13$  Hz), 1,56-1,49 (2H, m), 1,49 (9H, s).

(3) 2-{{4-[4-{{5-(Benziloxi)-4-[(2-t-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-6-metilpirimidin-2-il}metil]piperidin-1-il]benzil}benzoato de etilo

[Composto 69]



De acordo com o Exemplo 1-(9), mas usando cloridrato do {{[5-(benziloxi)-6-metil-2-(piperidin-9-ilmetil)pirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de t-butilo em



vez de cloridrato do 5-(benziloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidino-4-carboxilato de t-butilo, e 2-(4-bromobenzil)benzoato de etilo em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 72%) foi produzido como um sólido branco.

(4) Ácido [({2-[(1-{4-[2-(etoxicarbonil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

De acordo com o Exemplo 16-(4), mas usando 2-{4-[4-({5-(benziloxi)-4-[(2-t-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-6-metilpirimidin-2-il}metil)piperidin-1-il]benzil}benzoato de etilo em vez de 6-{4-[4-({4-[(2-t-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-2-il}metil)piperidin-1-il]fenil}nicotinato de etilo, o composto do título (rendimento 12%) foi produzido como um sólido amarelo.

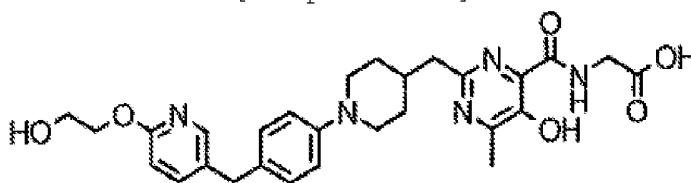
MS m/z: 547 (M+H)+;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8 Hz), 7,07 (4H, 1a s), 4,30 (2H, s), 4,24 (2H, q, J = 7 Hz), 4,05 (2H, s), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, t, J = 12 Hz), 2,84 (2H, d, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 2,21-2,12 (1H, m), 1,82 (2H, d, J = 12 Hz), 1,62-1,53 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Exemplo 18)

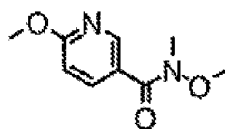
Ácido {[ (5-hidroxi-2-{{[1-(4-{{[6-(2-hidroxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiperidin-4-yl)metil]fenil)piperidin-4-yl]metil}-6-metilpirimidin-4-yl)carbonil]amino}acético

[Composto 70]



(1) N,6-Dimetoxi-N-metilnicotinamida

[Composto 71]

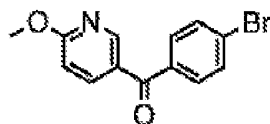


De acordo com o Exemplo 5-(1), mas usando ácido 6-metoxinicotínico em vez de ácido (4'-bromobifenil-4-il)acético, o composto do título (rendimento 92%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,65 (1H, s), 8,00 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 6,76 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 3,99 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,38 (3H, s).

(2) (4-Bromofenil)(6-metoxipiridin-3-il)metanona

[Composto 72]

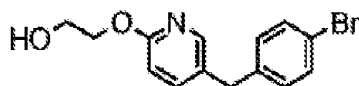


1,4-Dibromobenzeno (6,5 g, 27 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (120 mL), e foi adicionada uma solução de n-butil-lítio em hexano (2,6 M, 10 mL, 27 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguida de agitação à mesma temperatura durante 30 minutos. Foi adicionada uma solução de N,6-dimetoxi-N-metilnicotinamida (2,7 g, 14 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) à solução da reacção, seguida de agitação a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante mais 30 minutos. Foi adicionada água à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,50$  (hexano/acetato de etilo=10/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (2,8 g, 9,4 mmol) como um sólido branco (rendimento 69%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,59 (1H, s), 8,07 (1H, d,  $J=8$  Hz), 7,66 (4H, s), 6,85 (1H, d,  $J=8$  Hz), 4,03 (3H, s).

(3) 2-{{[5-(4-Bromobenzil)piridin-2-il]oxi}etanol

[Composto 73]

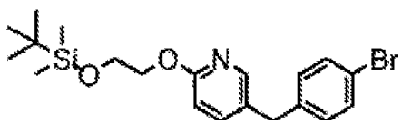


(4-Bromofenil) (6-metoxipiridin-3-il)metanona (0,88 g, 3,0 mmol), hidrazina monohidratada (1,5 mL, 30 mmol) e hidróxido de potássio (0,60 g, 12 mmol) foram dissolvidos em etilenoglicol (10 mL), seguido de agitação a 140°C durante 20 minutos. Depois a solução da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, foi adicionada água, seguida de extracção com éter dietílico. Depois a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,30$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,38 g, 1,2 mmol) como um óleo incolor (rendimento 41%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,95 (1H, s), 7,41 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,36 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,03 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 4,48-4,35 (2H, m), 3,97-3,90 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,84-3,75 (1H, m).

(4) 5-(4-Bromobenzil)-2-(2-([t-butil(dimetil) silil]oxi)etoxi)piridina

[Composto 74]

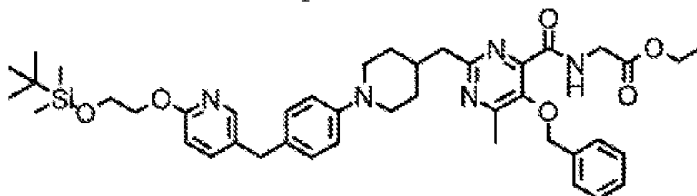


De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando 2-{{[5-(4-bromobenzil)piridin-2-il]oxi}etanol em vez de (4'-bromo-bifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 77%).foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,96 (1H, s), 7,40 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,02 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,68 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,37-4,32 (2H, m), 3,98-3,92 (2H, m), 3,83 (2H, s), 0,89 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(5) (([5-(Benziloxi)-2-{{[1-(4-{{[6-(2-{{[t-butil-(dimetil)silil]oxi}etoxi)piridin-3-1]metil}fenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

[Composto 75]

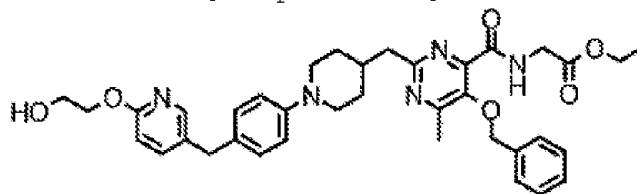


De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(11), mas usando 5-(4-bromobenzil)-2-(2-{{[t-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)piridina em vez de [[(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título foi produzido como um produto bruto.

EM m/z: 768 (M+H)<sup>+</sup>.

(6) ([5-(Benziloxi)-2-([1-(4-([6-(2-hidroxi)etoxi)piridin-3-il]metil)fenil)piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo

[Composto 76]



O produto bruto ([5-(benziloxi)-2-([1-(4-([6-(2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)etoxi)piridin-3-il]metil)fenil)piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL) e foi adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutílamónio em tetra-hidrofurano (1,0 M, 1,4 mL, 4,8 mmol) a 0°C, seguida de agitação à mesma temperatura durante 1 hora. Foi adicionada água à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de R<sub>f</sub>=0,50 (acetato de etilo) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,31 g, 0,47 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 66%).

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,35 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,95 (1H, s), 7,48 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 7,43-7,32 (5H, m), 7,03 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 6,87 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 5,12 (2H, s), 4,46-4,40 (2H, m), 4,27 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,25 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 4,04-3,96 (1H, m), 3,97-3,90 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,63 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,89 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,69 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,46 (3H, s), 2,11-2,04 (1H, m), 1,76 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,53 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(7) Ácido {[5-hidroxi-2-[[1-(4-[[6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il]metil]fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino}acético

De acordo com os Exemplos 1-(12) e 1-(13) mas usando ([5-(benziloxi)-2-[[1-(4-[[6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il]metil]fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo em vez de {[5-(benziloxi)-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo, o composto do título (rendimento 50%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 536 (M+H)<sup>+</sup>;

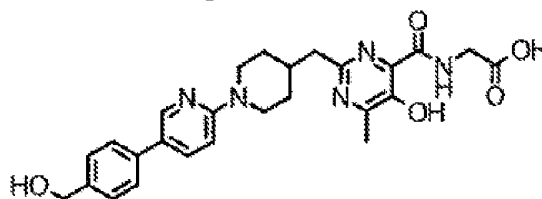
$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,87 (1H, la s), 11,90 (1H, s), 9,39 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 8,00 (1H, s), 7,48 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,03 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,83 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,80 (1H, la s), 4,25-4,16 (2H, m), 4,00 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,74 (2H, s), 3,72-3,63

(2H, m), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 12 Hz), 2,43 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,64 (2H, d, J = 12 Hz), 1,33 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 19)

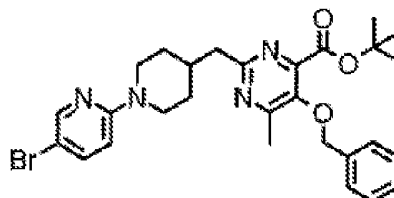
Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acético

[Composto 77]



(1) 5-(Benziloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 78]



Cloridrato de 5-(benziloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidino-4-carboxilato de t-butilo (6,5 g, 15 mmol), 2,5-dibromopiridina (5,3 g, 7,5 mmol) e carbonato de potássio (6,2 g, 45 mmol) foram suspensos em N,N-dime-

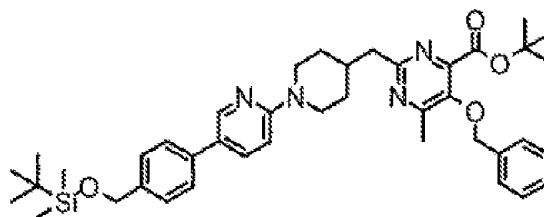


tilformamida (150 mL), seguido de agitação a 100°C durante 22 horas. A solução da reação foi concentrada a pressão reduzida, seguida da adição de acetato de etilo, e subsequentemente a fase orgânica foi lavada com água. Depois do solvente ter destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,40$  (hexano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (2,3 g, 4,1 mmol) como um óleo incolor (rendimento 27%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,16 (1H, s), 7,49 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,45-7,33 (5H, m), 6,55 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 5,01 (2H, s), 4,21 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,87 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 2,83 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,45 (3H, s), 2,24-2,14 (1H, m), 1,75 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,59 (9H, s), 1,37 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz).

(2) 5-(Benziloxi)-2-[(1-{5-[4-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 79]



5-(benziloxi)-2-([1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo (1,1 g, 2,0 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (20 mL), e foram adicionados bis(pinacolato)diboro (0,60 g, 2,4 mmol), um complexo dicloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio-diclorometano (0,16 g, 0,20 mmol) e acetato de potássio (0,59 g, 6,0 mmol), seguidos de aquecimento em refluxo durante 21 horas. A solução da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, e subsequentemente os insolúveis foram filtrados com celite, e o filtrado concentrado a pressão reduzida para produzir 5-(benziloxi)-6-metil-2-([1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]piperidin-4-il]metil]pirimidino-4-carboxilato de t-butilo.

Este foi dissolvido num solvente misto de tolueno (16 mL), etanol (10 mL) e água (10 mL), e foram adicionados t-butil[(4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano (0,84 g, 2,4 mmol), tetraqu(trifenilfosfine)paládio (0,46 g, 0,40 mmol) e carbonato de sódio (1,1 g, 10 mmol), seguidos de aquecimento em refluxo durante 1 hora. Depois a solução da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, foi adicionada água, seguida de extracção com acetato de etilo. Depois a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção corres-

pondente ao valor de  $R_f=0,40$  (hexano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,82 g, 1,2 mmol) como um óleo amarelo pálido (rendimento 59%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,43 (1H, s), 7,69 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,49 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,43-7,35 (5H, m), 7,41 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,73 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 5,01 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,32 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,87 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 2,83 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,46 (3H, s), 2,26-2,16 (1H, m), 1,78 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,60 (9H, s), 1,43 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(3) Ácido [({5-Hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

De acordo com os Exemplos 1-(10) a 1-(13) mas usando 5-(benziloxi)-2-[(1-{5-[4-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo em vez de 5-(benziloxi)-2-[(1-[4'-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, o composto do título (rendimento 50%) foi produzido como um sólido branco.

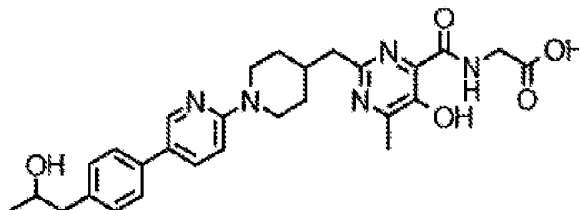
EM m/z: 492 (M+H)<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,99 (1H, la s), 8,42 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9 Hz), 5,20 (1H, la s), 4,51 (2H, s), 4,32 (2H, d, J = 13 Hz), 3,51 (2H, la s), 2,83 (2H, t, J = 13 Hz), 2,74 (2H, d, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,20-2,08 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,26 6 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 20)

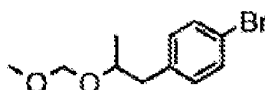
Ácido [(5-Hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxipropil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 80]



(1) 1-Bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benzeno

[Composto 81]



De acordo com o Exemplo 6-(3) mas usando 1-(4-bromofenil)propano-2-ol em vez de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-

2-metilpropan-1-ol, o composto do título (rendimento 89%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,40 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,09 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,64 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 4,50 (1H, d,  $J = 7$  Hz), 3,96-3,83 (1H, m), 3,18 (3H, s), 2,84-2,73 (1H, m), 2,72-2,61 (1H, m), 1,17 (3H, d,  $J = 6$  Hz).

(2) Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxipropil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

De acordo com os Exemplos 19-(2) e 1-(10) a 1-(13) mas usando 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benzeno em vez de t-butil[(4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano o composto do título (rendimento 11%) foi produzido como um sólido branco.

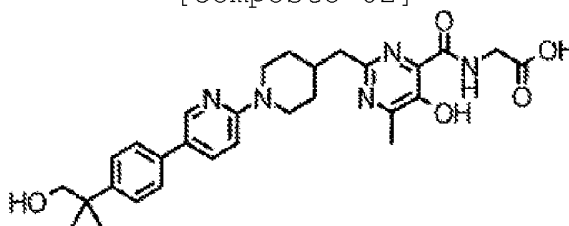
EM  $m/z$ : 520 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,32 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 8,40 (1H, s), 7,79 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,50 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,89 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 4,60 (1H, la s), 4,32 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 3,90 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,86-3,80 (1H, m), 2,83 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 2,76 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,71-2,63 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,66 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,25 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 1,04 (3H, d,  $J = 6$  Hz).

(Exemplo 21)

Ácido [({5-Hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 82]



De acordo com os Exemplos 20-(1) e 20-(2), mas usando 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol em vez de 1-(4-bromofenil)propano-2-ol, o composto do título (rendimento 11%) foi produzido como um sólido branco.

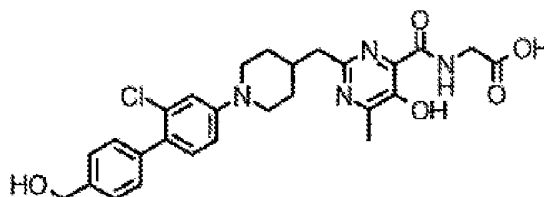
EM m/z: 534 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,42 (1H, t, J = 5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 4,67 (1H, la s), 4,32 (2H, d, J = 13 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,42 (2H, s), 2,83 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,25-2,10 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,23 (6H, s).

(Exemplo 22)

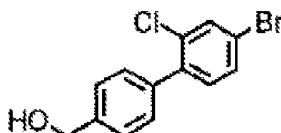
Ácido ([2-([1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Composto 83]



(1) (4'-Bromo-2'-clorobifenil-4-il)metanol

[Composto 84]

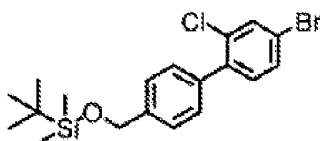


De acordo com o Exemplo 4-(2), mas usando ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico em vez de ácido 4-bromofenilborónico, e 4-bromo-2-cloro-1-iodobenzeno em vez de [2-(4-iodofenil)etoxi]dimetil-t-butil-silano, o composto do título (rendimento 12%) foi produzido como um sólido amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,65 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 7,48-7,40 (5H, m), 7,21 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,77 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 1,71 (1H, t,  $J = 6$  Hz).

(2) [(4'-Bromo-2'-clorobifenil-4-il)metoxi] (t-butil)dimetilsilano

[Composto 85]

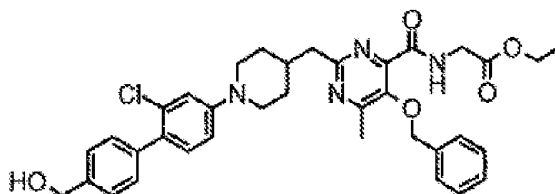


De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando (4'-bromo-2'-clorobifenil-4-il)metanol em vez de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 90%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,64 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 7,45 (1H, dd,  $J = 8$  Hz, 2 Hz), 7,41-7,36 (4H, m), 7,21 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,80 (2H, s), 0,96 (9H, s), 0,13 (6H, s).

(3) ([5-(Benziloxi)-2-({1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

[Composto 86]



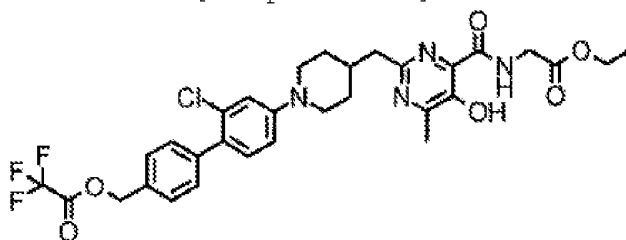


De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(11), mas usando [(4'-bromo-2'-clorobifenil-4-il)metoxi]-t-butil-dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 62%) foi produzido como um sólido amorfo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,37 (1H, t, J = 5 Hz), 7,53-7,17 (10H, m), 7,00 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8 Hz), 5,13 (2H, s), 4,75 (2H, d, J = 6 Hz), 4,28 (2H, q, J = 7 Hz), 4,26 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,80 (2H, t, J = 12 Hz), 2,47 (3H, s), 2,19-2,08 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,62-1,45 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) [(2-[(1-(2-cloro-4'-(2,2,2-trifluoroacetoxi)metil)bifenil-4-il)piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acetato de etilo

[Composto 87]



(([5-(Benziloxi)-2-((1-[2-cloro-4'-(hidroxi-metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo (0,96 g, 1,5 mmol) foi dissolvido em diclorometano (20 mL), e foi adicionado ácido trifluoroacético (20 mL) sob atmosfera de azoto, seguido de

agitação à temperatura ambiente durante 7 horas. Uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio foi adicionada à solução da reacção para neutralização, seguida de extracção com diclorometano, e subseqüentemente a fase orgânica foi concentrada a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,80$  (diclorometano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,74 g, 1,3 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 90%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,39 (1H, s), 8,50 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,48 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,43 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 6,99 (1H, s), 6,87 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 5,40 (2H, s), 4,29 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,23 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,73 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,84 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,79 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,55 (3H, s), 2,14-2,04 (1H, m), 1,78 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,49 (2H, q,  $J = 12$  Hz), 1,33 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(5) Ácido ( $\{[2-([1-[2\text{-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}\text{metil})-5\text{-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}\text{amino}\text{acético}$

De acordo com o Exemplo 1-(13), mas usando ( $\{[2-([1-[2\text{-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}\text{metil})-5\text{-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}\text{amino}\text{ace-$

tato de etilo em vez de ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, o composto do título (rendimento 55%) foi produzido como um sólido branco.

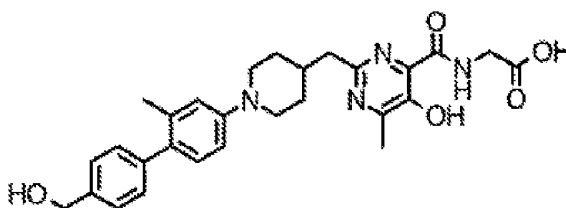
EM m/z: 525 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,34 (1H, t, J = 5 Hz), 7,37-7,32 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 5,22 (1H, 1a s), 4,53 (2H, s), 3,92 (2H, d, J = 5 Hz), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,74 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,34 (2H, q, J = 12 Hz).

(Exemplo 23)

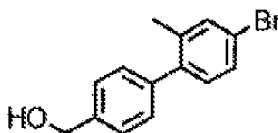
Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 88]



(1) (4'-Bromo-2'-metilbifenil-4-il)metanol

[Composto 89]

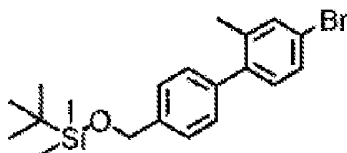


De acordo com o Exemplo 4-(2), mas usando ácido [4-(hidroximetil)fenil]borônico em vez de ácido (4-bromo-fenil)borônico, e 4-bromo-1-iodo-2-metilbenzeno em vez de t-butil[2-(4-iodofenil)etoxi]dimetilsilano, o composto do título (rendimento 7,1%) foi produzido como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,45-7,41 (3H, m), 7,37 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,77 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 2,24 (3H, s), 1,70 (1H, t,  $J = 6$  Hz).

(2) [(4'-Bromo-2'-metilbifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano

[Composto 90]



De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando (4'-bromo-2'-metilbifenil-4-il)metanol em vez de (4'-bromo-bifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 89%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,42 (1H, s), 7,39-7,34 (3H, m), 7,25 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,79 (2H, s), 2,24 (3H, s), 0,97 (9H, s), 0,13 (6H, s).

(3) Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(13), mas usando [(4'-bromo-2'-metilbifenil-4-il)metoxi](*t*-butil)dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*t*-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 27%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

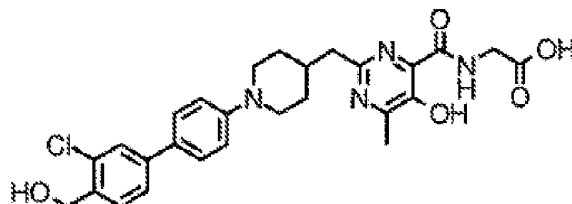
EM  $m/z$ : 505 ( $M+H$ ) $^+$ ;

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,15 (1H, 1a s), 7,33 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,02 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 6,84 (1H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,52 (2H, s), 3,75-3,66 (4H, m), 2,77 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,66 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,43 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,10-1,99 (1H, m), 1,69 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,36 (2H, q,  $J = 12$  Hz).

(Exemplo 24)

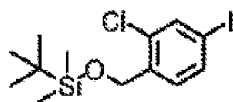
Ácido ({[2-({1-[3'-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 91]



(1) t-butil[(2-cloro-4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano

[Composto 92]



Ácido 2-cloro-4-iodobenzóico (5,0 g, 18 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (7 mL), e foi adicionada uma solução do complexo borano-tetra-hidrofurano em tetra-hidrofurano (1M, 21 mL, 23 mmol) a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 3 dias. Foram adicionados água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio à solução da reacção, seguidos de extracção com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio anidro, e subsequentemente o solvente foi destilado a pressão reduzida para produzir (2-cloro-4-iodofenil)metanol (4,8 g, 18 mmol) como um sólido branco (rendimento quantitativo).

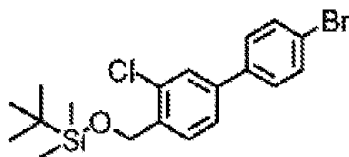
De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando (2-

cloro-4-iodofenil)metanol em vez de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 95%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,65 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,29 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 4,72 (2H, s), 0,95 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(2) [(4'-Bromo-3-clorobifenil-4-il)metoxi] (t-butil)dimetilsilano

[Composto 93]



De acordo com o Exemplo 11-(1), mas usando t-butil[(2-cloro-4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano em vez de brometo de 4-bromobenzilo, e ácido (4-bromofenil)borônico em vez de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borônico, o composto do título (rendimento 96%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,63 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,57 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,52-7,41 (4H, m), 4,82 (2H, s), 0,98 (9H, s), 0,15 (6H, s).

(3) Ácido ([2-([1-[3'-cloro-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(13), mas usando [(4'-bromo-3-clorobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 31%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

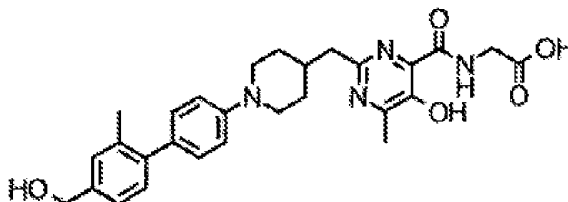
EM m/z: 525 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,90 (1H, la s), 11,92 (1H, s), 9,42 (1H, t, J = 6 Hz), 7,61-7,51 (5H, m), 7,02-6,96 (2H, m), 5,38 (1H, la s), 4,57 (2H, d, J = 5 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,80-2,66 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,67 (2H, d, J = 12 Hz), 1,35 (2H, q, J = 12 Hz).

(Exemplo 25)

Ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

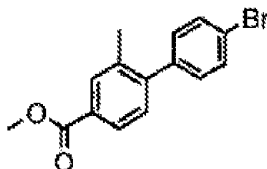
[Composto 94]



(1) 4'-Bromo-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo



[Composto 95]

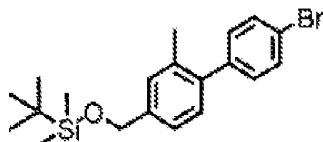


De acordo com o Exemplo 19-(2), mas usando 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo em vez de 5-(benziloxi)-2-{{[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil}-6-metil-pirimidino-4-carboxilato de t-butilo, e 1-bromo-4-iodobenzeno em vez de t-butil[(4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano, o composto do título (rendimento 23%) foi produzido como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,96 (1H, s), 7,90 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,57 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,27 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,20 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 3,94 (3H, s), 2,30 (3H, s).

(2) [(4'-Bromo-2-metilbifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano

[Composto 96]



De acordo com o Exemplo 6-(2) mas usando 4'-bromo-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo em vez de 2-

(4'-bromobifenil-4-il)-2-metilpropionato de etilo, foi produzido o (4'-bromo-2-metilbifenil-4-il)metanol (rendimento 97%) como um óleo incolor.

De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando (4'-bromo-2-metilbifenil-4-il)metanol em vez de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 71%) foi produzido como um sólido óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,53 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,24-7,14 (5H, m), 4,75 (2H, s), 2,25 (3H, s), 0,96 (9H, s), 0,13 (6H, s).

(3) Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(13), mas usando [(4'-bromo-2-metilbifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 17%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

EM m/z: 505 (M+H)<sup>+</sup>;

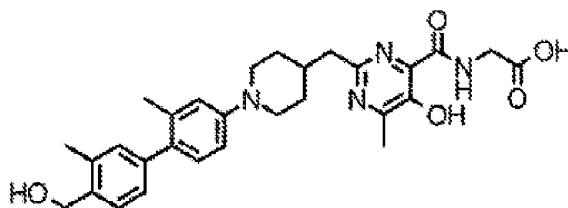
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,94 (1H, 1a s), 9,41 (1H, 1a s), 7,20-7,08 (5H, m), 6,99-6,94 (2H, m), 4,47 (2H, s), 3,99 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,71 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,79 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,68 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,45 (3H,

s), 2,23 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, q, J = 12 Hz).

(Exemplo 26)

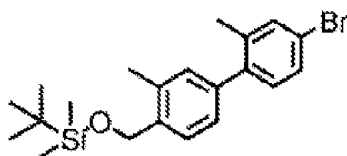
Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 97]



(1) [(4'-Bromo-2',3-dimetilbifenil-4-il)metoxi]-(t-butil)dimetilsilano

[Composto 98]



De acordo com o Exemplo 19-(2), mas usando [(4-bromo-2-metilbenzil)oxi]-(t-butil)dimetilsilano em vez de 5-(benziloxi)-2-{{1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo e 4-bromo-1-iodo-2-metilbenzeno em vez de t-butil[(4-iodobenzil)oxi]-

dimetilsilano o composto do título (rendimento 34%) foi produzido como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,46 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,04 (1H, s), 4,75 (2H, s), 2,30 (3H, s), 2,24 (3H, s), 0,97 (9H, s), 0,13 (6H, s).

Ácido (2) ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1(9) a 1-(13), mas usando [(4'-bromo-2',3-dimetilbifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 45%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

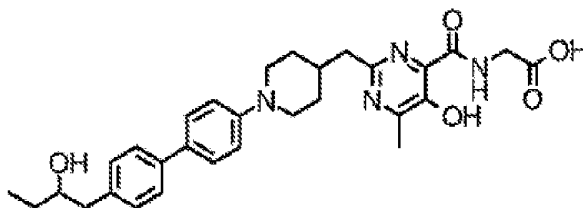
EM  $m/z$ : 519 (M+H) $^+$ ;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9,36 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 7,05 (1H, s), 7,01 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 6,83 (1H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,51 (2H, s), 3,96 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,70 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,78 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,66 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,44 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,68 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,37 (2H, q,  $J = 12$  Hz).

(Exemplo 27)

Ácido (([5-hidroxi-2-((1-[4'-(2-hidroxibutil)bi-fenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Composto 99]



De acordo com os Exemplos 5-(2) a 5-(5), mas usando uma solução mista de etil-lítio em benzeno e ciclohexano (benzeno/ciclo-hexano=9/1) em vez de uma solução de metil-lítio em éter dietílico, o composto do título (rendimento 3,6%) foi produzido como um sólido branco amarelo claro.

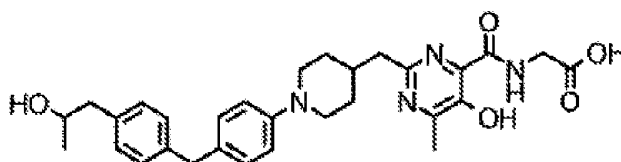
EM m/z: 533 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,89 (1H, la s), 11,91 (1H, s), 9,29 (1H, t, J = 5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 4,48 (1H, d, J = 5 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,86-3,80 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,74-2,67 (2H, m), 2,63 (2H, d, J = 6 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,35-1,22 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7 Hz).

(Exemplo 28)

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(2-hidroxi-propil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 100]



De acordo com o Exemplo 19-(2), mas usando 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benzeno em vez de 5-(benziloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, e 1-bromo-4-(bromometil)benzeno em vez de t-butil[(4-iodobenzil)oxi]-dimetilsilano, o produto bruto 1-bromo-4-{4-[2-(metoximetoxi)propil]benzil}benzeno foi produzido como um óleo amarelo.

De acordo com os Exemplos 1(9) a 1-(13), mas usando o produto bruto 1-bromo-4-{4-[2-(metoximetoxi)propil]benzil}benzeno em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 15%) foi produzido como um sólido branco.

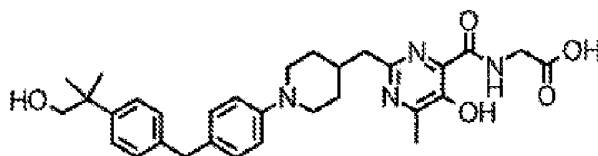
EM m/z: 533 (M+H)<sup>+</sup>;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,87 (1H, 1a s), 11,91 (1H, s), 9,42 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,08 (4H, s), 7,03 (2H, d,  $J = 7$ Hz), 6,83 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 4,53 (1H, 1a s), 4,00 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,76 (2H, s), 3,79-3,72 (1H, m), 3,58 (2H, d,  $J = 12$ Hz), 2,76 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 2,66-2,45 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,66 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,35 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 1,00 (3H, d,  $J = 6$  Hz).

(Exemplo 29)

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 101]



De acordo com o Exemplo 28, mas usando 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)-1,1-dimetiletil]benzeno em vez de 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benzeno, o composto do título (rendimento 12%) foi produzido como um sólido branco.

EM  $m/z$ : 597 ( $M+H$ ) $^+$ ;

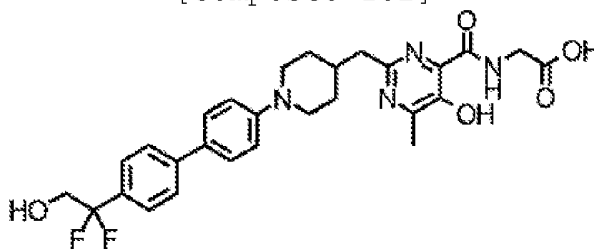
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 7,11 (2H, d,  $J =$

5 Hz), 7,04 (2H, 1a s), 6,84 (2H, 1a s), 4,65 (1H, 1a s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,76 (2H, s), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 3,42 (2H, s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,11-2,00 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,17 (6H, s).

(Exemplo 30)

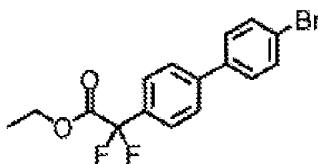
Ácido (([2-((1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Composto 102]



(1) (4'-bromobifenil-4-il) (difluoro)acetato

[Composto 103]



De acordo com o Exemplo 11-(1), mas usando 4 iodofenilacetato de etilo em vez de brometo de 4-bromobenzilo, e ácido (4-bromofenil)borónico em vez de ácido [3-



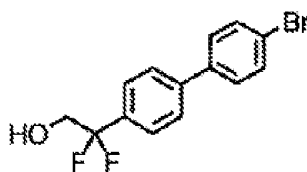
(hidroximetil)fenil]borónico, foi produzido o (4'-bromo-bifenil-4-il)acetato de etilo (rendimento 71%) como um sólido branco. (4'-bromobifenil-4-il)acetato de etilo (3,1 g, 9,8 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (50 mL), seguido da adição de uma solução de hexametildisilazida de lítio em tetra-hidrofurano (1M, 12 mL, 12 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$  sob atmosfera de azoto, e agitação durante 20 minutos, e subsequentemente foi adicionada N-fluorobenzenossulfonimida (3,7 g, 12 mmol) à mesma temperatura, seguido de agitação durante 20 minutos. À solução da reacção, a  $-78^{\circ}\text{C}$ , foi adicionada uma solução de hexametildisilazida de lítio em tetra-hidrofurano (1M, 12 mL, 12 mmol), seguido de agitação durante 20 minutos, e subsequentemente à mesma temperatura foi adicionada N-fluorobenzenossulfonimida (3,7 g, 12 mmol), seguido de agitação durante mais 1 hora. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio à solução da reacção, seguido de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente o extracto foi concentrado a pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,70$  (diclorometano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (2,8 g, 7,8 mmol) como um óleo amarelo pálido (rendimento 79%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,68 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,63 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,61 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,46 (2H,

d,  $J = 8$  Hz), 4,33 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 1,33 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(2) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetanol

[Composto 104]

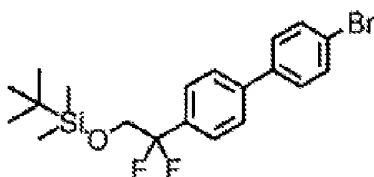


(4'-bromobifenil-4-il)(difluoro)acetato de etilo (2,8 g, 7,8 mmol) foi dissolvido em metanol (20 mL), e foi adicionado borohidreto de sódio (0,59 g, 16 mmol) a 0°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução da reação foi concentrada a pressão reduzida, e foi adicionado ácido clorídrico (1M) ao resíduo, o qual foi subseqüentemente extraído com acetato de etilo, e a fase orgânica seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois de destilado o solvente a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fração correspondente ao valor de  $R_f=0,50$  (hexano/acetato de etilo=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (2,4 g, 7,7 mmol) como um sólido branco (rendimento 99%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,64-7,58 (6H, m), 7,49-7,44 (2H, m), 4,02 (2H, dt,  $J = 13$  Hz, 6 Hz).

(3) [2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetoxi]-(t-butil)dimetilsilano

[Composto 105]

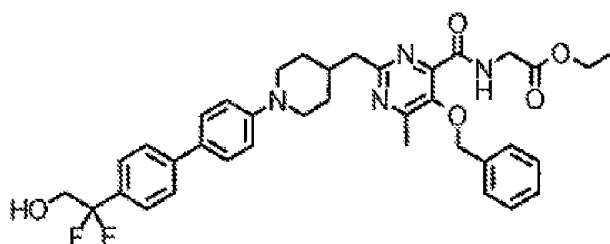


De acordo com o Exemplo 1-(8), mas usando 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetanol em vez de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, o composto do título (rendimento 97%) foi produzido como um óleo incolor.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,61-7,56 (6H, m), 7,47 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 3,99 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 0,85 (9H, s), 0,02 (6H, s).

(4) (([5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo

[Composto 106]



De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(11), mas usando [2-(4'-bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetoxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 59%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 659 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (1H, d, J = 5 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,55-7,48 (6H, m), 7,41-7,35 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 6 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5 Hz), 4,00 (2H, t, J = 13 Hz), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,80 (2H, t, J = 12 Hz), 2,47 (3H, s), 2,19-2,08 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1.60-1.48 (2H, m), 1.32 (3H, t, J = 6 Hz).

(5) Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(12) e 1(13), mas usando ([5-(benziloxi)-2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo em vez de ([5-(benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, o composto do título (rendimento 84%) foi produzido como um sólido amarelo pálido.

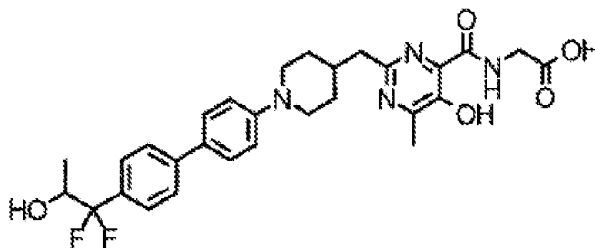
EM m/z: 541 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 6 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,09-6,97 (2H, m), 5,67 (1H, 1a s), 4,02 (2H, d, J = 6 Hz), 3,87 (2H, t, J = 14 Hz), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78-2,67 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,18-2,06 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,43-1,31 (2H, m).

(Exemplo 31)

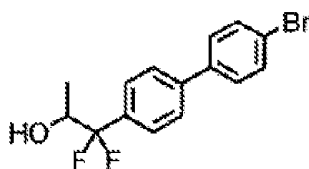
Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxipro-  
pil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metil-  
pirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 107]



(1) 1-(4'-Bromobifenil-4-il)-1,1-difluoropropan-  
2-ol

[Composto 108]



(4'-Bromobifenil-4-il) (difluoro)acetato de etilo (1,8 g, 5,1 mmol) obtido no Exemplo 30-(1) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi adicionada uma solução de metil-lítio em éter dietílico (1,1 M, 14 mL, 15 mmol) sob atmosfera de azoto a  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguida de agitação à mesma temperatura durante 30 minutos. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio foi adicionada à solução da reacção, seguida de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente o extracto foi concentrado a pressão reduzida para produzir 1-(4'-bromobifenil-4-il)-1,1-difluoroacetona como um óleo amarelo pálido.

Este foi dissolvido em tetra-hidrofurano (30 mL), e foi adicionado borohidreto de sódio (0,59 g, 16 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Ácido clorídrico (1 M) foi adicionado à solução da reacção, seguido de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente o extracto foi lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e a fase orgânica foi sexa sobre sulfato de sódio anidro. Depois do solvente ser destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,30$  (hexano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,89 g, 2,7 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 53%).

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,63-7,57 (6H, m), 7,46 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 4,25-4,16 (1H m), 1,27 (3H, d,  $J = 7$  Hz).

(2) Ácido {[2-({1-[4'-(1,1-Difluoro-2-hidroxi-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(11) a 1-(13), mas usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)-1,1-difluoropropan-2-ol em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 19%) foi produzido como um sólido amarelo pálido.

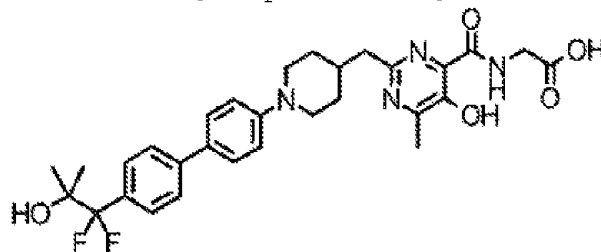
EM m/z: 555 (M+H)<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,93 (1H, s), 9,44 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 7,71 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,70-7,52 (4H, m), 7,51 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,13-4,04 (1H m), 4,01 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,79-3,70 (2H, m), 2,84-2,72 (2H, m), 2,80 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,45 (3H, s), 2,21-2,10 (1H, m), 1,78-1,69 (2H, m), 1,52-1,33 (2H, m), 1,10 (3H, d,  $J = 6$  Hz).

(Exemplo 32)

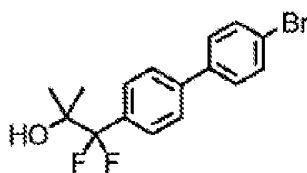
Ácido {[2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 109]



(1) 1-(4'-Bromobifenil-4-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol

[Composto 110]



(4'-Bromobifenil-4-il)(difluoro)acetato de etilo (0,10 g, 0,28 mmol) no Exemplo 30-(1) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL), e foi adicionado uma solução de iodeto de metilmagnésio em éter dietílico (3,0 M, 1,0 mL, 3,0 mmol) sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente, seguido de extracção com acetato de etilo, e subsequentemente o extracto foi seco sobre sulfato de sódio anidro. Depois do solvente ser destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,35$  (hexano/acetato de etilo=4/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão



reduzida para produzir o composto do título (0,063 g, 0,18 mmol) como um óleo amarelo (rendimento 62%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,63-7,56 (6H, m), 7,46 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 1,35 (6H, s).

(2) Ácido {[2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino}acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) e 1-(11) a 1-(13), mas usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi]-(t-butil)dimetilsilano o composto do título (rendimento 11%) foi produzido como um sólido amarelo pálido.

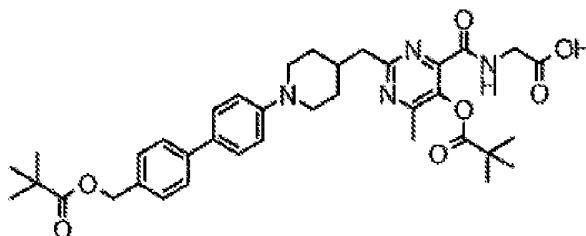
EM  $m/z$ : 569 (M+H) $^+$ ;

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 7,67 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,59-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,08-7,00 (2H, m), 4,00 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,76 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,78 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,78-2,70 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,70 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,44-1,32 (2H, m), 1,19 (6H, s).

(Exemplo 33)

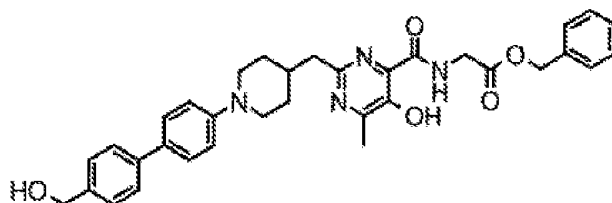
Ácido {[5-[(2,2-Dimetilpropanoil)oxi]-2-{{1-(4'-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}bifenil-4-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidin-4-il)carbonil}amino}acético

[Composto 111]



(1) (([5-Hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}-amino)acetato de benzilo

[Composto 112]



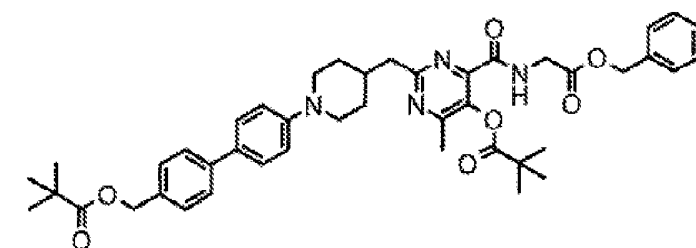
Ácido (([5-hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético (0,30 g, 0,61 mmol) obtido no Exemplo 1-(13) foi dissolvido em diclorometano (10 mL), e foram adicionados brometo de benzilo (0,21 g, 1,2 mmol) e trietilamina (0,26 mL, 1,8 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 dias. Depois da solução da reacção ser concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/metanol), e uma fracção correspondente ao

valor de  $R_f=0,55$  (diclorometano/metanol=10/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,14 g, 0,24 mmol) como um óleo amarelo pálido (rendimento 39%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,34 (1H, s), 8,50 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 7,56 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,50 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,42-7,34 (5H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,25 (2H, s), 4,72 (2H, s), 4,28 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,73 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,83 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,76 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,54 (3H, s), 2,12-1,99 (1H, m), 1,77 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,71-1,43 (2H, m).

(2) Pivalato de 4-{{[2-(Benziloxi)-2-oxoetil]carbamoil}-2-{{[1-(4'-{{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}bifenil-4-il) piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-5-ilo

[Composto 113]



{{[5-hidroxi-2-{{[1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}-amino)acetato de benzilo (0,025 g, 0,043 mmol) e cloreto de pivaloílo (0,016 g, 0,13 mmol) foram dissolvidos em diclorometano (3 mL), e piridina (0,010 mL, 0,12 mmol) e 4-

dimetilaminopiridina (0,016 g, 0,13 mmol) foram adicionadas, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 dias. Depois da solução da reação ser concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: diclorometano/metanol), e uma fração correspondente ao valor de  $R_f=0,35$  (hexano/acetato de etilo=2/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,017 g, 0,022 mmol) como um sólido amarelo pálido (rendimento 52%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,44 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,55 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,50 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,40-7,32 (7H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,22 (2H, s), 5,13 (2H, s), 4,24 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,74 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,92 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,77 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,47 (3H, s), 2,18-2,04 (1H, m), 1,80 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,61-1,47 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,24 (9H, s).

(3) Ácido {[5-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]bifenil-4-il)pipe-ridin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino}-acético

De acordo com o Exemplo 12-(4), mas usando pivalato de 4-[[2-(benziloxi)-2-oxoetil]carbamoil]-2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]bifenil-4-

il)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-5-ilo em vez de [(5-(benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]-fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo, o composto do título (rendimento 43%) foi produzido como um sólido amarelo pálido.

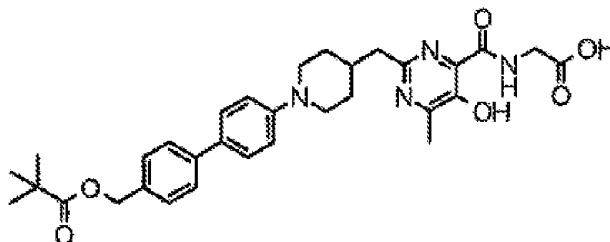
EM m/z: 659 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1H, la s), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8 Hz), 5,10 (2H, s), 3,80 (2H, la s), 3,56 (2H, d, J = 12 Hz), 2,79 (2H, d, J = 7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 12 Hz), 2,32 (3H, s), 2,05-1,91 (1H, m), 1,64 (2H, d, J = 12 Hz), 1,45-1,31 (2H, m), 1,28 (9H, s), 1,22 (9H, s).

(Exemplo 34)

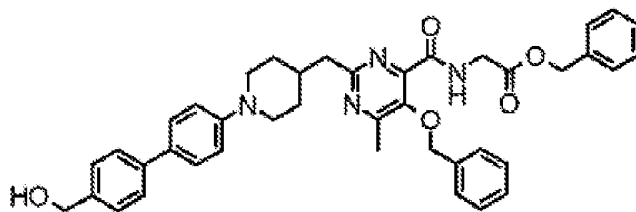
Ácido {[2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil)oxi]-metil}bifenil-4-il)piperidin-4-il]metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil]amino}acético

[Composto 114]



(1) ([5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il] carbonil}amino)acetato de etilo

[Composto 115]

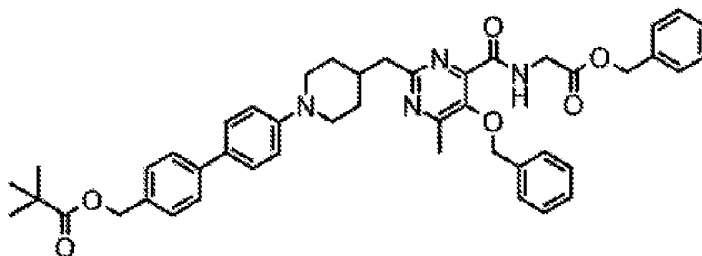


De acordo com o Exemplo 1-(11), mas usando éster benzílico da glicina em vez de cloridrato do éster etílico da glicina, o composto do título (rendimento 42%) foi produzido como um sólido branco.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37 (1H, t, J = 5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42-7,31 (10H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,24 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,72 (2H, d, J = 5 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,89 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,65 (1H t, J = 5 Hz), 1,60-1,48 (2H, m).

(2) Pivalato de [4'-(4-{[5-(benziloxi)-4-{[2-(benziloxi)-2-oxoetil]carbamoíl}-6-metilpirimidin-2-il]metil}piperidin-1-il)bifenil-4-il]metilo

[Composto 116]



De acordo com o Exemplo 33-(2), mas usando ([5-(benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de benzilo em vez de ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]-carbonil}amino)acetato de benzilo, o composto do título (rendimento 79%) foi produzido como um óleo amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,37 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,55 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,50 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,48 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,42-7,33 (10H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,24 (2H, s), 5,13 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,30 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,75 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,89 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,78 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,47 (3H, s), 2,18-2,06 (1H, m), 1,79 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,60-1,47 (2H, m), 1,24 (9H, s).

(3) Ácido {[2-({1-(4'-{[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil}bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino}acético

De acordo com o Exemplo 12-(4), mas usando

pivalato de 1[4'-(4-{[5-(benziloxi)-4-{[2-(benziloxi)-2-oxoetil]carbamoíl}-6-metilpirimidin-2-il]metil}piperidin-1-il)bifenil-4-il]metil em vez de [(5-(benziloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de benzilo, o composto do título (rendimento 28%) foi produzido como um sólido amarelo.

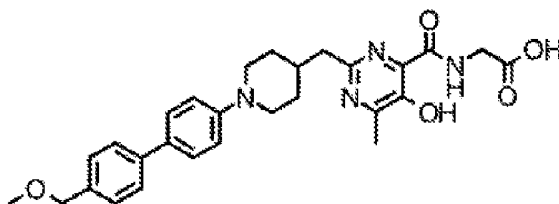
EM m/z: 575 (M+H)+;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11,53 (1H, la s), 8,58 (1H, la s), 7,51 (4H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 5,12 (2H, s), 3,69 (2H, d, J = 12 Hz), 3,52 (2H, la s), 2,93-2,74 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,13-1,98 (1H, m), 1,87-1,559 (4H, m), 1,24 (9H, s).

(Exemplo 35)

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(metoximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

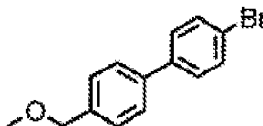
[Composto 117]





(1) Éter (4'-bromobifenil-4-il)metil-metílico

[Composto 118]



(4'-Bromobifenil-4-il)metanol (1,2 g, 4,6 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (20 mL), e foram adicionados iodeto de metilo (0,97 g, 6,8 mmol), e depois hidreto de sódio (63%, 0,26 g, 6,8 mmol) sob atmosfera de azoto a 4°C, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio à solução da reacção, seguido de extracção com acetato de etilo. Depois do solvente ser destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia m coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/diclorometano), e uma fracção correspondente ao valor de Rf=0,50 (hexano/diclorometano=1/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (1,2 g, 4,3 mmol) como um sólido branco (rendimento 95%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,58-7,53 (4H, m), 7,48-7,44 (2H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 4,50 (2H, s), 3,42 (3H, s).

(2) Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(metoximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9), 1-(11), 22-(4) e 1-(13), mas usando éter (4'-bromobifenil-4-il)metil-metílico em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano o composto do título (rendimento 26%) foi produzido como um branco amarelado.

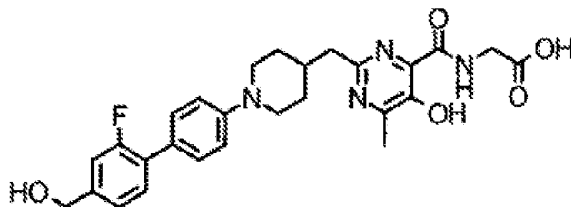
EM m/z: 505 (M+H)+;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,90 (1H, 1a s), 11,92 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,41 (2H, s), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 3,29 (3H, s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,71 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 36)

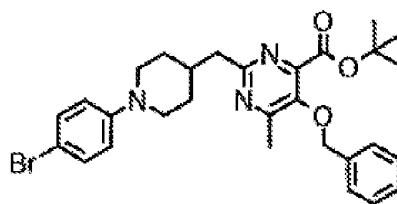
Ácido ({[2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 119]



5-(Benziloxi)-2-{{[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil}}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 120]

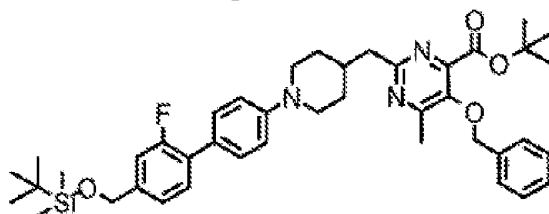


De acordo com o Exemplo 1-(9), mas usando 1,4-dibromobenzeno em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 18%) foi produzido como um óleo laranja.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,46-7,35 (5H, m), 7,31 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,80 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 5,01 (2H, s), 3,62 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,89 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,69 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,46 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,77 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,59 (9H, s), 1,51 (2H, q,  $J = 12$  Hz).

(2) 5-(Benziloxi)-2-({[1-[4'-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2'-fluorobifenil-4-il]piperidin-4-il]metil})-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo

[Composto 121]



De acordo com o Exemplo 19-(2), mas usando 5-(benziloxi)-2-{{1-(4-bromofenil)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo em vez de 5-(benziloxi)-2-{{1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, e [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de t-butil[(4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano, o composto do título (rendimento 16%) foi produzido como um óleo amarelo pálido.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,48-7,35 (8H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 6,99 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 5,01 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,74 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,91 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,76 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,47 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,79 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,58 (9H, s), 1,54 (2H, q,  $J = 12$  Hz), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(3) Ácido ({{2-{{1-{{2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il}piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il}carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(10), 1-(11), 22-(4)

e 1-(13), mas usando 5-(benziloxi)-2-({1-[4'-({[tertbutil-(dimetil)silil]oxi}metil)-2'-fluorobifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo em vez de 5-(benziloxi)-2-({1-[4'-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, o composto do título (rendimento 37%) foi produzido como um sólido branco.

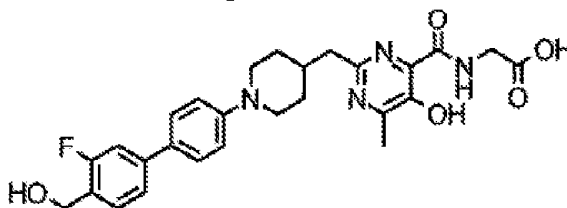
EM m/z: 509 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.91 (1H, la s), 11.92 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 5 Hz), 7,42 (1H, t, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20-7,15 (2H, m), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 5,33 (1H la s), 4,52 (2H, s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,71-2,63 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 37)

Ácido ({[2-({1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 122]



De acordo com os Exemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) e 1-(13), mas usando [(4-bromo-2-fluorobenzil)-oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 12%) foi produzido como um sólido vermelho pálido.

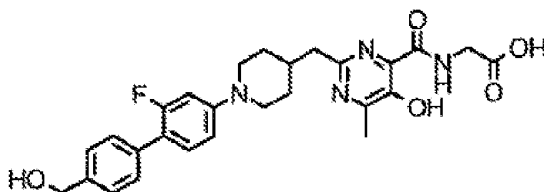
EM m/z: 509 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,91 (1H, la s), 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50-7,41 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 12 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 5,26 (1H, la s), 4,54 (2H, d, J = 4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,77-2,67 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,18-2,06 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 38)

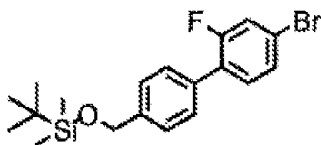
Ácido ([2-({1-[2-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 123]



(1) [(4'-Bromo-2'-fluorobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano

[Composto 124]



De acordo com o Exemplo 4-(2), mas usando t-butil[(4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano em vez de t-butil[2-(4-iodofenil)etoxi]dimetilsilano, e ácido (4-bromo-2-fluorofenil)borónico em vez de ácido (4-bromofenil)borónico, o composto do título (rendimento 57%) foi produzido como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,48 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,38-7,27 (3H, m), 4,79 (2H, s), 0,97 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(2) Ácido ({[2-({1-[2-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com o Exemplo 1-(9) a 1-(11), 22-(4) e 1-(13), mas usando [(4'-bromo-2'-fluorobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(9'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 19%) foi produzido como um sólido branco.

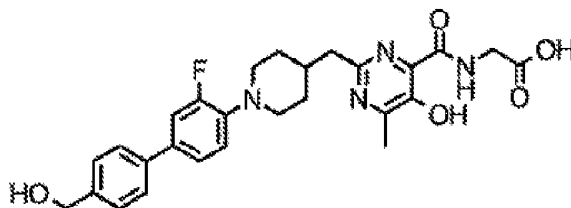
EM m/z: 509 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,91 (1H, la s), 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 5 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8 Hz), 6,86-6,77 (2H, m), 5,21 (1H, la s), 4,51 (2H, s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,78 (2H, d, J = 12 Hz), 2,77 (2H, d, J = 7 Hz), 2,77-2,70 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 12 Hz), 1,34 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 39)

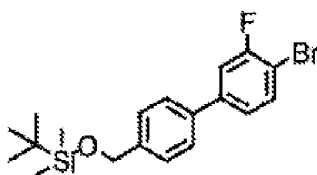
Ácido ([2-({1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 125]



(1) [(4'-Bromo-3'-fluorobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano

[Composto 126]





De acordo com o Exemplo 4-(2), mas usando t-butil[(4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano em vez de t-butil[2-(4-iodofenil)etoxi]dimetilsilano, e ácido (4-bromo-3-fluorofenil)borónico em vez de ácido (4-bromofenil)borónico, o composto do título (rendimento 73%) foi produzido como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,59 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 11$  Hz), 7,25 (1H, d,  $J = 6$  Hz), 4,79 (2H, s), 0,97 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(2) Ácido ({[2-({1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(11), 22-(4) e 1-(13), mas usando [(4'-bromo-3'-fluorobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, em vez de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 5,2%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 509 (M+H)<sup>+</sup>;

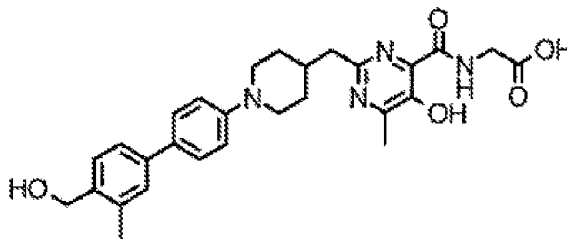
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,91 (1H, 1a s), 11,93 (1H, s), 9,42 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,60 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,47-7,39 (2H, m), 7,36 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,09 (1H, t,  $J = 9$  Hz), 5,22 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 4,51 (2H, d,  $J = 5$

Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,36 (2H, d, J = 12 Hz), 2,81 (2H, d, J = 7 Hz), 2,73-2,63 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,13-2,03 (1H, m), 1,71 (2H, d, J = 12 Hz), 1,44 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 40)

Ácido ([5-Hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 127]



De acordo com os Exemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) e 1-(13), mas usando [(4-bromo-2-metilbenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 15%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 505 (M+H)<sup>+</sup>;

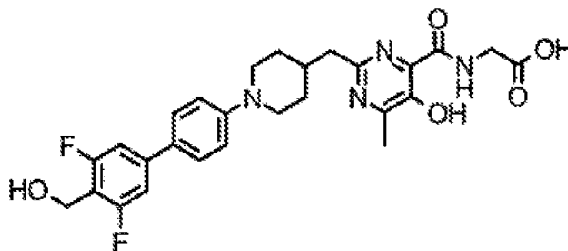
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,88 (1H, la s), 11,92 (1H, s), 9,38 (1H, t, J = 6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9 Hz), 7,36 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 5,02 (1H, la s), 4,49 (2H,

d, J = 3 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,17-2,01 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 41)

Ácido (([2-({1-[3',5'-difluoro-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metil-pirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Composto 128]



De acordo com os Exemplos 36-(2), 1-(10), 22-(4) e 1-(13), mas usando [(4-bromo-2,6-difluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 9%) foi produzido como um sólido branco.

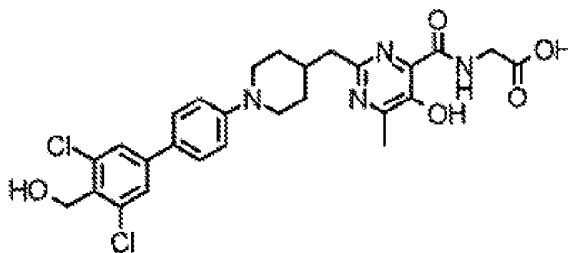
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,86 (1H, 1a s), 11,90 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 6 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,19 (1H 1a s), 4,49 (2H, s), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,79 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 12

Hz), 2,44 (3H, s), 2,19-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,35 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 42)

Ácido ([2-({1-[3',5'-dicloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 129]



De acordo com os Exemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) e 1-(13), mas usando [(4-bromo-2,6-diclorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 15%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 559 (M+H)<sup>+</sup>;

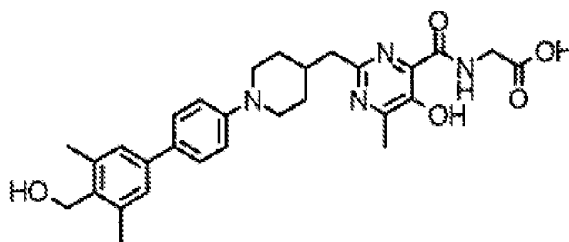
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,88 (1H, 1a s), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 7,67 (2H, s), 7,60 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,18 (1H, t, J = 4 Hz), 4,68 (2H, d, J = 4 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,79 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J

= 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,19-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,34 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 43)

Ácido ([2-([1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Composto 130]



De acordo com os Exemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) e 1-(13), mas usando [(4-bromo-2-dimetilbenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 4%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 519 (M+H)<sup>+</sup>;

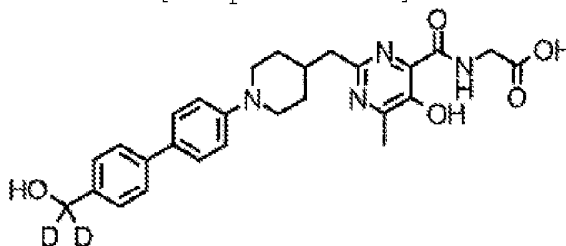
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,87 (1H, 1a s), 11,90 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 6 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 9 Hz), 4,65 (1H, t, J = 5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,72 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,16-2,02 (1H,

m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 44)

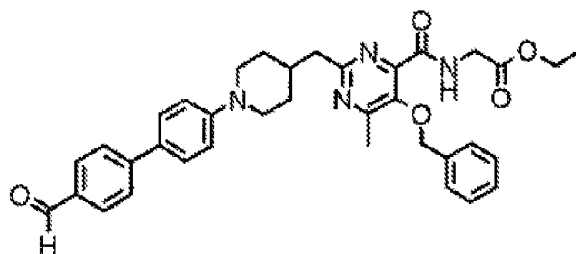
Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil) bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético-d2

[Composto 131]



(1) ({[5-(Benziloxi)-2-{{1-(4-formilbifenil-4-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}-amino)acetato de etilo

[Composto 132]



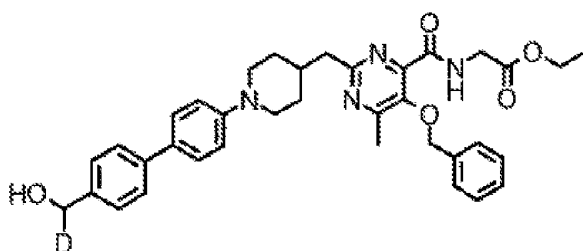
Cloreto de oxalilo (0,31 g, 2,5 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL), e foi adicionada gota à

gota uma solução de dimetilsulfóxido (0,18 g, 2,3 mmol) em diclorometano (4 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , seguida de agitação à mesma temperatura durante 15 minutos. À solução da reacção foi adicionada gota à gota uma solução de ([5-(benziloxi)-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo (1,0 g, 1,6 mmol) obtida no Exemplo 1-(11) em diclorometano (26 mL), seguido de agitação à mesma temperatura durante 25 minutos, e subseqüentemente trietilamina (1,1 mL, 8,2 mmol) foi adicionada gota à gota, e a temperatura foi aumentada até à temperatura ambiente ao longo de 1,5 hora. Foi adicionada água à solução da reacção, seguida de extracção com diclorometano, e subseqüentemente o extracto foi lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois do solvente destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Biotage Ltd., solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo), para produzir o composto do título (0,85 g, 1,4 mmol) como um sólido amarelo (rendimento 85%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,01 (1H, s), 8,34 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,90 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,72 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,57 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,51-7,46 (2H, m), 7,42-7,33 (3H, m), 7,01 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,12 (2H, s), 4,27 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,24 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,79 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,90 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,83 (2H, dt,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 2,47 (3H, s), 2,23-2,07 (1H, m), 1,80 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,53 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(2) ([5-(Benziloxi)-2-([1-[4'-(hidroximetil) bifeníl-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato-d1 de etilo

[Composto 133]



([5-(Benziloxi)-2-([1-(4'-formilbifenil-4-il)-piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo (0,85 g, 1,4 mmol) foi dissolvido num solvente misto de metanol deuterado (7,5 mL) e diclorometano (7,5 mL), e foi adicionado borohidreto de sódio deuterado (0,059 g, 1,4 mmol) a 0°C, seguido de agitação à mesma temperatura durante 45 minutos. Foi adicionada água deuterada à solução da reacção, o solvente foi destilado a pressão reduzida, e subseqüentemente o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Biotage Ltd., solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo), para produzir o composto do título (0,74 g, 1,4 mmol) como um sólido branco (rendimento 87%).

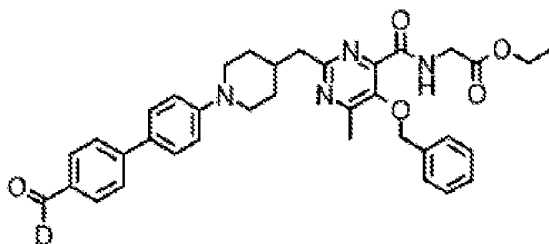
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,35 (1H, t, J = 5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52-7,46 (2H, m), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38-7,35 (3H, m), 7,00 (2H,



d, J = 9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,69 (1H, s), 4,26 (2H, q, J = 7 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,46 (3H, s), 2,19-2,05 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,71 (1H, la s), 1,54 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) (([5-(Benziloxi)-2-([1-(4'-formilbifenil-4-il)piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}-amino)acetato-d1 de etilo

[Composto 134]

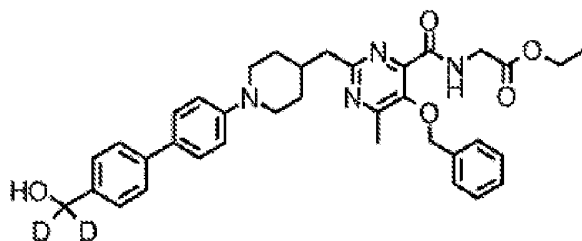


De acordo com os Exemplos 44-(1), mas usando (([5-(benziloxi)-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)-acetato-d1 de etilo em vez de (([5-(benziloxi)-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, o composto do título e (([5-(benziloxi)-2-([1-(4'-formilbifenil-4-il)piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)-acetato de etilo foram produzidos como uma mistura 5:1 (rendimento 87%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,01 (0,2H, s), 8,34 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,90 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,72 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,57 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,51-7,46 (2H, m), 7,42-7,32 (3H, m), 7,01 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,12 (2H, s), 4,27 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,24 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,80 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,90 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,83 (2H, dt,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 2,47 (3H, s), 2,22-2,08 (1H, m), 1,79 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,53 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(4) ([5-(Benziloxi)-2-([1-[4'-(hidroximetil) bifeníl-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]-carbonil}amino)acetato- $\text{d}_2$  d etilo

[Composto 135]



As operações dos Exemplos 44-(2) e 44-(3) foram repetidas duas vezes no que se refere ao ([5-(benziloxi)-2-([1-(4'-formilbifeníl-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato- $\text{d}_1$  de etilo, e subsequentemente a operação do Exemplo 44-(2) foi realizada para produzir o composto do título (rendimento 51%) como um sólido branco.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,35 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,56 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,52-7,46 (2H, m), 7,50 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,42-7,33 (3H, m), 7,00 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,12 (2H, s), 4,27 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,24 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,74 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,90 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,78 (2H, dt,  $J = 12$  Hz, 2 Hz), 2,47 (3H, s), 2,20-2,05 (1H, m), 1,79 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,64-1,49 (3H, m), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).

(5) Ácido ( $\{[5\text{-hidroxi-2-}(\{1\text{-}[4'\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bifenil-4-il}]piperidin-4-il\}\text{metil})\text{-6-metilpirimidin-4-il}]carbonil\}\text{amino}\}\text{acético-d}_2$

De acordo com os Exemplos 22-(4) e 1-(13), mas usando ( $\{[5\text{-}(\text{benziloxi})\text{-2-}(\{1\text{-}[4'\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bifenil-4-il}]piperidin-4-il\}\text{metil})\text{-6-metilpirimidin-4-il}]carbonil\}\text{-amino}\}\text{acetato-d}_2$  de etilo em vez de ( $\{[5\text{-}(\text{benziloxi})\text{-2-}(\{1\text{-}[2\text{-cloro-4'\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bifenil-4-il}]piperidin-4-il\}\text{metil})\text{-6-metilpirimidin-4-il}]carbonil\}\text{amino}\}\text{acetato}$  de etilo, e ácido trifluoroacético deuterado, metanol, solução aquosa de hidróxido de sódio e ácido clorídrico, o composto do título (rendimento 80%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

MS m/z: 493 (M+H)<sup>+</sup>;

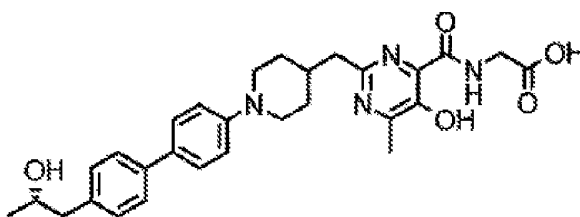
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DM}_50\text{-d}_6$ )  $\delta$ : 12,88 (1H, 1a s), 11,91 (1H, s), 9,38 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,54 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,50 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 6,99

(2H, d, J = 9 Hz), 5,10 (1H, s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,71 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,19-2,02 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 45)

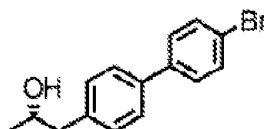
Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2S)-2-hidroxi-propil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 136]



(1) (2S)-1-(4'-Bromobifenil-4-il)propan-2-ol

[Composto 137]



Uma solução de cloreto de n-butilmagnésio em tetra-hidrofurano (2M, 0,40 mL, 0,80 mmol) foi diluída com tetra-hidrofurano (1 mL), e foi adicionada uma solução de n-butillítio em hexano (2,8 M, 0,57 mL, 1,6 mmol) sob

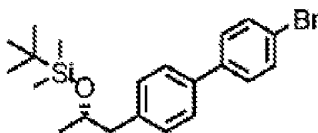
atmosfera de azoto a 0°C, seguida de agitação à mesma temperatura durante 10 minutos para preparar uma solução de tri-n-butilmagnésio e lítio em tetra-hidrofurano.

4,4'-Dibromobifenilo (0,62 g, 2,0 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (5 mL), e foi adicionada uma solução de tri-n-butilmagnésio e lítio em tetra-hidrofurano sob atmosfera de azoto a 0°C, a qual foi agitada à mesma temperatura durante 1 hora, seguida da adição de (2S)-2-metiloxirano (0,15 mL, 2,2 mmol). A temperatura da solução da reacção foi aumentada até à temperatura ambiente, seguido de agitação durante 30 minutos, e subseqüentemente foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, seguida de extracção com acetato de etilo. Depois do solvente ser destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de  $R_f=0,40$  (hexano/acetato de etilo=2/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,23 g, 0,79 mmol) como um sólido branco (rendimento 39%).

$^1\text{H}$  RMN foi o mesmo que no Exemplo 5-(3).

(2) [(1S)-2-(4'-Bromobifenil-4-il)-1-metiletóxi]  
(t-butil)dimetilsilano

[Composto 138]



(2S)-1-(4'-Bromobifenil-4-il)propan-2-ol (0,23 g, 0,79 mmol) e imidazolo (0,11 g, 1,6 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (5 mL), e foi adicionado t-butildimetilclorosilano (0,24 g, 1,6 mmol) sob atmosfera de azoto, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Foi adicionado éter dietílico à solução da reacção, seguido de lavagem sequencial com água e ácido clorídrico (1 M). Depois do solvente ser destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Moritex Corporation, solvente de eluição: hexano/acetato de etilo), e uma fracção correspondente ao valor de Rf=0,80 (hexano/acetato de etilo=10/1) por cromatografia em camada fina foi concentrada a pressão reduzida para produzir o composto do título (0,25 g, 0,62 mmol) como um sólido branco (rendimento 78%).

<sup>1</sup>H RMN foi o mesmo que no Exemplo 5-(4).

(3) Ácido [(5-Hidroxi-2-[(1-(4'-[(2S)-2-hidroxi-propil]bifenil-4-il)piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

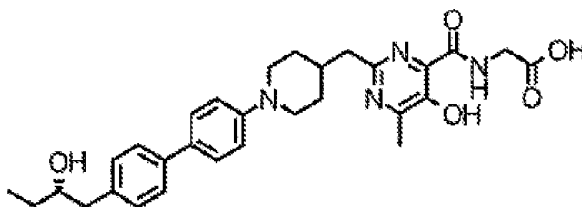
De acordo com os Exemplos 1-(9) a 1-(13), mas usando [(1S)-2-(4'-bromobifenil-4-il)-1-metiletoksi](t-bu-



(Exemplo 47)

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2S)-2-hidroxi-butil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 140]



De acordo com os Exemplos 45-(1) a 45-(3), mas usando (2S)-2-etiloxirano em vez de (2S)-2-metiloxirano, o composto do título (rendimento 8,2%) foi produzido como um sólido branco.

$[\alpha]_D^{19} + 14,3^\circ$  (c = 1,00, DMF)

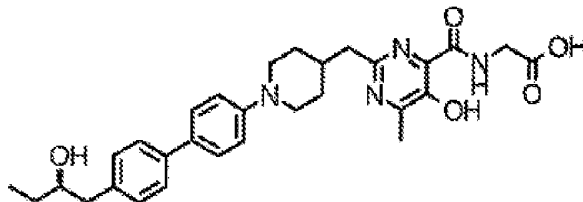
$^1\text{H}$  RMN e EM foram os mesmos que no Exemplo 27.

(Exemplo 48)

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2R)-2-hidroxi-butil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético



[Composto 141]



De acordo com os Exemplos 45-(1) a 45-(3), mas usando (2R)-2-etiloxirano em vez de (2S)-2-metiloxirano, o composto do título (rendimento 8,2%) foi produzido como um sólido branco.

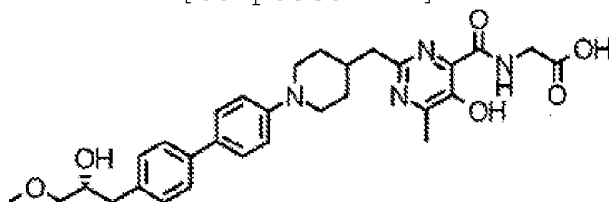
$[\alpha]_D^{20} - 14,3^\circ$  (c = 1,00, DMF)

$^1\text{H}$  RMN e EM foram os mesmos que no Exemplo 27.

(Exemplo 49)

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-(4'-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]bifenil-4-il)piperidin-4-il)metil]-6-metil-pirimidin-4-il)carbonil)amino]acético

[Composto 142]



De acordo com os Exemplos 45-(1) a 45-(3), mas usando (2R)-2-(metoximetil)oxirano em vez de (2S)-2-

metiloxirano, o composto do título (rendimento 6,6%) foi produzido como um sólido branco.

$[\alpha]_D^{20} + 6,5^\circ$  (c = 1,00, DMF)

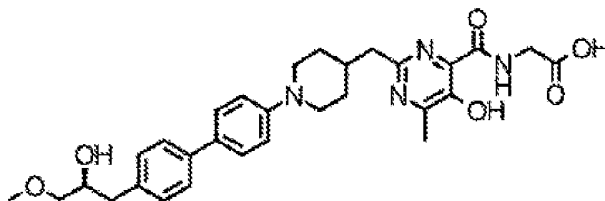
EM m/z: 549 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13: 12,87 (1H, la s), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,75 (1H, la s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,83-3,73 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,26 (3H, s), 3,23 (2H, d, J = 5 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,74-2,67 (2H, m), 2,63 (2H, d, J = 6 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 50)

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxipropil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acético

[Composto 143]



De acordo com os Exemplos 45-(1) a 45-(3), mas usando (2S)-2-(metoximetil)oxirano em vez de (2S)-2-metiloxirano, o composto do título (rendimento 9,4%) foi produzido como um sólido branco.

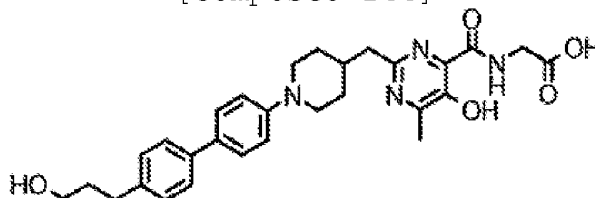
$[\alpha]_D^{20} - 6,7^\circ$  (c = 1,00, DMF)

$^1\text{H}$  RMN e EM foram os mesmos que no Exemplo 49.

(Exemplo 51)

Ácido (([5-hidroxi-2-((1-[4'-(3-hidroxi-propil)bi-fenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]car-bonil)amino)acético

[Composto 144]



De acordo com os Exemplos 36-(2) e 1-(10) a 1-(13), mas usando [3-(4-bromofenil)propoxi](t-butil) dimetilsilano em vez de [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil)-dimetilsilano, o composto do título (rendimento 9%) foi produzido como um sólido branco amarelado.

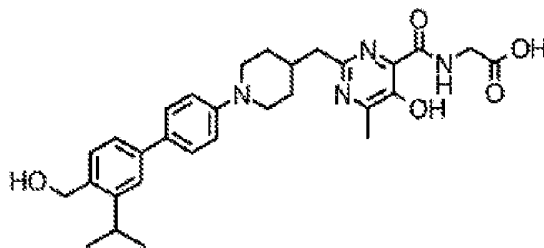
EM m/z: 519 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ );

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12,88 (1H, 1a s), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 7,49 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,48 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 7,22 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 6,98 (2H, d,  $J = 8$  Hz), 4,47 (1H, t,  $J = 6$  Hz), 4,01 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,73 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 3,43 (2H, q,  $J = 6$  Hz), 2,78 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,70 (2H, t,  $J = 12$  Hz), 2,61 (2H, t,  $J = 7$  Hz), 2,44 (3H, s), 2,14-2,04 (1H, m), 1,76-1,65 (4H, m), 1,37 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz).

(Exemplo 52)

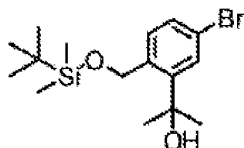
Ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Composto 145]



(1) 2-[5-Bromo-2-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)fenil]propan-2-ol

[Composto 146]

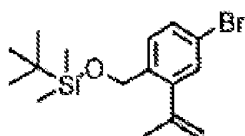


2-[5-Bromo-2-(hidroximetilmetil)fenil]propan-2-ol (1,1 g, 4,4 mmol) e imidazolo (0,78 g, 12 mmol) foram dissolvidos em N,N-dimetilformamida (5 mL), e foi adicionado t-butildimetilclorosilano (0,86 g, 5,7 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água à solução da reacção, seguido de extracção com hexano, e subseqüentemente o extracto foi sequencialmente lavado com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois de concentrada a fase orgânica a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Biotage Ltd., solvente de eluição: hexano/acetato de etilo) para produzir o composto do título (1,1 g, 3,1 mmol) como um óleo incolor (rendimento 70%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,43 (1H, d,  $J = 2$  Hz), 7,31 (1H, dd,  $J = 8, 2$  Hz), 7,16 (1H, d,  $J = 8$  Hz), 4,93 (2H, s), 4,34 (1H, s), 1,61 (6H, s), 0,91 (9H, s), 0,11 (6H, s).

(2) [(4-Bromo-2-isopropenilbenzil)oxi] (t-butil) dimetilsilano

[Composto 147]



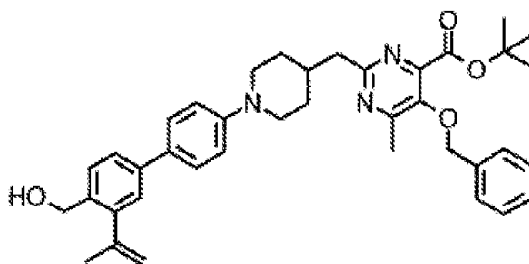
2-[5-Bromo-2-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-fenil]propan-2-ol (0,79 g, 2,2 mmol) foi dissolvido em diclorometano (7 mL), e foram sequencialmente adicionados gota à gota trietilamina (0,61 mL, 4,4 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (0,34 mL, 4,4 mmol) a 0°C, seguidos de agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Água, hexano e acetato de etilo foram adicionados à solução da reacção, seguidos de extracção com hexano. O extracto foi lavado sequencialmente com ácido clorídrico (1 M), solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente seco sobre sulfato de sódio anidro.

Depois da fase orgânica ser concentrada a pressão reduzida, o resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano (12 mL), e foi adicionado 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (3,3 mL, 22 mmol), seguido de agitação à temperatura ambiente durante a noite. A solução da reacção foi concentrada a pressão reduzida, e foram adicionados água e hexano, seguidos por extracção com hexano. O extracto foi lavado sequencialmente com ácido clorídrico (1 M), uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e subsequentemente seco sobre sulfato de sódio anidro. Depois do solvente destilado a pressão reduzida, o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Biotage Ltd., solvente de eluição: hexano) para produzir o composto do título (0,56 g, 1,6 mmol) como um óleo incolor (rendimento 74%).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,39 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,38 (1H, d,  $J = 9$  Hz), 7,25 (1H, la s), 5,21 (1H, s), 4,84 (1H, s), 4,65 (2H, s), 2,01 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,08 (6H, s).

(3) 5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilate de t-butilo

[Composto 148]

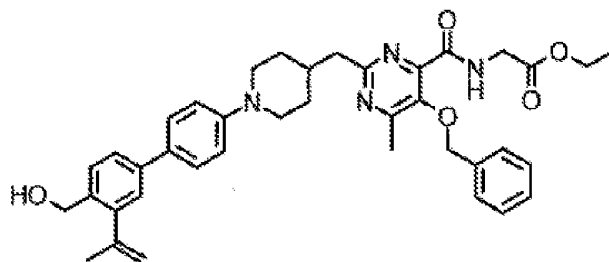


De acordo com os Exemplos 36-(2) e 18-(6), mas usando [(4-bromo-2-isopropenilbenzil)oxi](t-butil) dimetilsilano em vez de [(4-bromo-3-fluorobenzil)oxi](t-butil) dimetilsilano, o composto do título (rendimento 72%) foi produzido como um óleo amarelo.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,52-7,33 (8H, m), 7,49 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 6,99 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,28-5,23 (1H, m), 5,01 (2H, s), 4,97-4,93 (1H, m), 4,71 (2H, s), 3,73 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,91 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,75 (2H, dt,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 2,46 (3H, s), 2,17-2,06 (4H, m), 1,80 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,74 (1H, la s), 1,59 (9H, s), 1,53 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz).

(4) ([5-(Benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

[Composto 149]



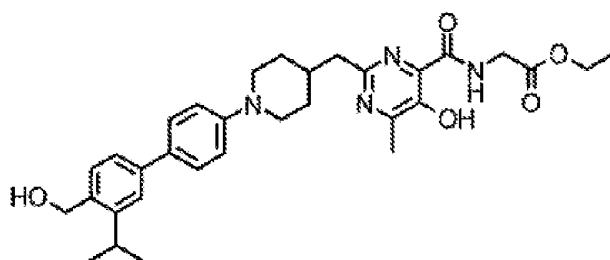
De acordo com o Exemplo 1-(11), mas usando 5-(benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo em vez de 5-(benziloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, o composto do título (rendimento 83%) foi produzido como um óleo amarelo.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,53-7,45 (6H, m), 7,41-7,30 (4H, m), 6,99 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 5,28-5,23 (1H, m), 5,12 (2H, s), 4,97-4,94 (1H, m), 4,72 (2H, d,  $J = 4$  Hz), 4,27 (2H, q,  $J = 7$  Hz), 4,25 (2H, d,  $J = 5$  Hz), 3,74 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 2,90 (2H, d,  $J = 7$  Hz), 2,78 (2H, dt,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 2,47 (3H, s), 2,17-2,07 (4H, m), 1,79 (2H, d,  $J = 12$  Hz), 1,74 (1H, la s), 1,54 (2H, dq,  $J = 12$  Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t,  $J = 7$  Hz).



(5) ([5-Hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo

[Composto 150]



(([5-(Benziloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo (0,094 g, 0,14 mmol) foi dissolvido em metanol (3 mL), e um complexo de etilenodiamina e paládio-carvão activado (0,090 g) foi adicionado, seguido de agitação à temperatura ambiente durante 2 horas sob atmosfera de hidrogénio. A solução da reacção foi filtrada com celite, o filtrado foi concentrado a pressão reduzida, e subsequentemente o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Biotage Ltd., solvente de eluição: diclorometano/acetato de etilo) para produzir o composto do título (0,049 g, 0,088 mmol) como um sólido amorfo branco amarelado (rendimento 60%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,37 (1H, la s), 8,51 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 7,50 (1H, s), 7,49 (2H, d,  $J = 9$  Hz),

7,36 (2H, s), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 4,76 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,38-3,25 (1H, m), 2,83 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,54 (3H, s), 2,14-1,99 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,74 (1H, la s), 1,52 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz), 1.30 (6H, d, J = 7 Hz).

(6) Ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acordo com o Exemplo 1-(13), mas usando ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo em vez de ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, o composto do título (rendimento 85%) foi produzido como um sólido branco.

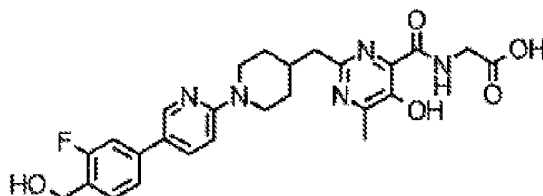
EM m/z: 533 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,88 (1H, s), 11,92 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 6 Hz), 7,51 (2H, la s), 7,45 (1H, s), 7,36 (2H, la s), 7,02 (2H, la s), 4,56 (2H, s), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,72 (2H, d, J = 12 Hz), 3,28-3,15 (1H, m), 2,87-2,62 (2H, m), 2,80 (2H, d, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,12 (1H, la s), 1,80-1,61 (2H, m), 1,53-1,31 (2H, m), 1,23 (6H, d, J = 7 Hz).

(Exemplo 53)

Ácido [({2-[(1-{5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 151]



De acordo com o Exemplo 1-(11), mas usando 5-(benziloxi)-2-{{1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo (1,8 g, 3,2 mmol) obtido no Exemplo 19-(1) em vez de 5-(benziloxi)-2-{{1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidino-4-carboxilato de t-butilo, foi produzido ({{5-(benziloxi)-2-{{1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidin-4-il}carbonil} amino)acetato de etilo (1,7 g, 2,9 mmol) como um óleo amarelo pálido (rendimento 92%).

De acordo com os Exemplos 19-(2), 1-(10), 22-(4) e 1-(13), mas usando ({{5-(benziloxi)-2-{{1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acetato de etilo em vez de 5-(benziloxi)-2-{{1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimi-

dino-4-carboxilato de t-butilo, e [(4-bromo-2-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de t-butil[(4-iodobenzil)oxi]dimetilsilano, o composto do título (rendimento 21%) foi produzido como um sólido branco.

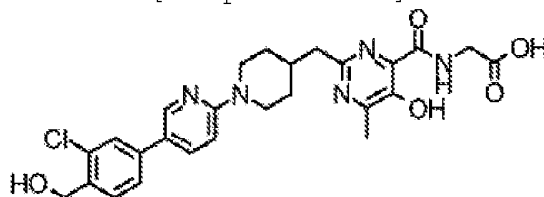
EM m/z: 510 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,87 (1H, 1a s), 11,92 (1H, s), 9,38 (1H, t, J = 5 Hz), 8,46 (1H, d, J = 3 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,50-7,40 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 5,25 (1H, t, J = 6 Hz), 4,54 (2H, d, J = 6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 13 Hz), 3,99 (2H, d, J = 5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 13 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,25-2,14 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 13 Hz), 1,24 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

(Exemplo 54)

Ácido [({2-[(1-{5-[3-Cloro-4-(hidroximetil) fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Composto 152]



De acordo com o Exemplo 53, mas usando [(4-bromo-



2-metilbenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano em vez de[(4-bromo-2-fluorobenzil)oxi](t-butil)dimetilsilano, o composto do título (rendimento 18%) foi produzido como um sólido branco.

EM m/z: 506 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,89 (1H, 1a s), 11,91 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 5 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,41-7,35 (3H, m), 6,88 (1H, d, J = 9 Hz), 5,05 (1H, t, J = 5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5 Hz), 4,32 (2H, d, J = 13 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 2,83 (2H, t, J = 13 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,24-2,14 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 13 Hz), 1,24 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

(Exemplos de Formulação)

Exemplo de Formulação 1 (injecção)

1,5% em peso de um composto dos Exemplos é agitado em 10% em volume de propilenoglicol, depois ajustado a um volume fixo com água para injecção, e subsequentemente esterilizado para obter uma injecção.

Exemplo de Formulação 2 (cápsula dura)

100 mg de um composto em pó dos Exemplos, 128,7 mg de lactose e 1,3 mg de estearato de magnésio são

misturados, passados através de peneira de 60 mesh, e subsequentemente os pós resultantes são colocados em 250 mg de cápsulas de gelatina N° 3 para obter cápsulas.

Exemplo de Formulação 3 (comprimido)

100 mg de um composto em pó dos Exemplos, 124 mg de lactose, 25 mg de celulose e 1 mg de estearato de magnésio são misturados, e comprimidos numa máquina de fazer comprimidos para obter comprimidos tendo 200 mg. Se necessário, este comprimido pode ser revestido.

(Exemplo Teste)

A actividade farmacológica dos compostos do presente invento foi confirmada pelo teste indicado abaixo.

A actividade de indução *in vitro* da eritropoietina (EPO) pelos compostos teste foi avaliada usando uma linha de células Hep3B derivada de cancro de fígado humano (ATCC, Manassas, VA). As células Hep3B foram cultivadas durante a noite a 37°C em meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) na presença de soro fetal bovino a 10% (FBS) (placa de 24-poços, 1,10 x10<sup>5</sup> células/poço). Depois de substituir com DMEM fresco (+10% FBS) contendo um composto teste dissolvido em 0,5% de dimetilsulfóxido (DMSO) (preparado a uma concentração de 12,5 µM) ou um controlo de solvente (0,5% DMSO), as células foram cultivadas durante 24 horas a 37°C. Depois de recuperar o

sobrenadante da cultura, a concentração em EPO no sobrenadante da cultura foi quantificada usando um kit EPO ELISA humano (StemCell Technologies).

A concentração EPO no caso de usar um composto de cada exemplo como um composto teste foi expressa como um múltiplo da concentração EPO no controlo. Os resultados estão mostrados na Tabela 1. A concentração EPO no caso de usar um composto de cada exemplo aumentou extraordinariamente quando comparada com a concentração de EPO no controlo de solvente. Nomeadamente, os compostos do presente invento demonstraram actividade intensificadora de produção de EPO superior, e são uteis como um medicamento (em particular, um medicamento para a profilaxia ou tratamento de anemia).

Tabela 1

Número do composto do Exemplo	Concentração de EPO (múltiplo)
Controlo (0,5% DMSO)	1
1	55
3	24
4	73
5	48
6	36
7	50
8	94
9	36
16	47



(continuação)

---

Número do composto do Exemplo	Concentração de EPO (múltiplo)
20	11
24	30
25	22
26	13
27	30
30	23
35	53
36	25
37	31
38	24
39	18
40	25
41	20
42	28
44	26
45	41
46	45
47	34
48	42
49	18
50	23

---

[Aplicabilidade Industrial]

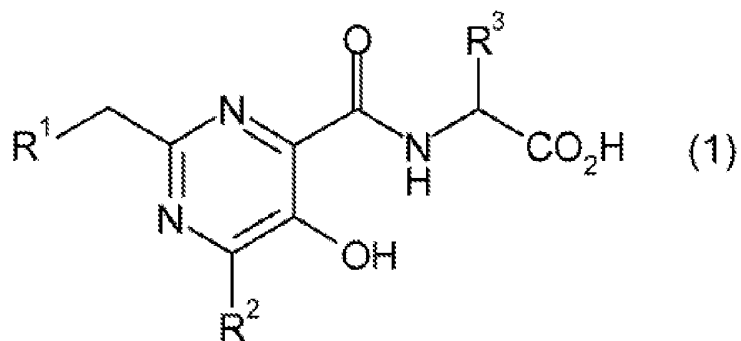
O composto do presente invento, éster farmacologicamente aceitável deste ou sal farmacologicamente

aceitável deste tem uma actividade de intensificação da produção de EPO, superior, e é útil para doenças ou semelhantes causadas pela diminuição de EPO. Especificamente, o composto do presente invento, éster farmacologicamente aceitável deste ou sal farmacologicamente aceitável deste é útil como um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de anemia, de preferência anemia nefrogénica, anemia de prematuridade, anemia incidental a doenças crónicas, anemia incidental a quimioterapia do cancro, anemia cancerosa, anemia associada a inflamação, ou anemia incidental a falha cardíaca congestiva, com maior preferência anemia incidental a doença renal crónica, e pode também ser usado como medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de doença cerebrovascular isquémica.

Lisboa, 29 de outubro de 2015

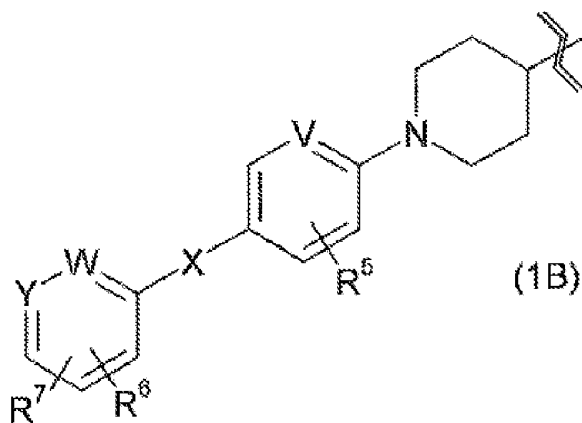
REIVINDICAÇÕES

1. Um composto representado pela seguinte fórmula geral (1):



em que,

R<sup>11</sup> representa um grupo representado pela seguinte fórmula geral (1B):



em que,

R<sup>5</sup> representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

R<sup>6</sup> representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo carbamoílo, um

grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo.

R<sup>7</sup> representa um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo hidroxí-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente substituídos a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo hidroxí C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)carbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxícarbamoílo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> aquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> al-

quil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoíamino o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoíamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ , ou um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoíloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o qual pode ter 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados a partir do grupo substituinte  $\alpha$ ; o substituinte  $\alpha$  representa um grupo consistindo de um grupo oxo, um grupo hidroxilo, um grupo amino, um grupo carboxilo, um grupo carbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> alcanoilamino, um grupo hidroxí-imino, e um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxí-imino,

V, W e Y, cada um independentemente, representa um átomo de carbono tendo 1 átomo de hidrogénio ou um átomo de azoto, e X representa uma ligação simples, metileno, ou etileno,

R<sup>2</sup> representa um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo ou um grupo metilsulfanilo, e

R<sup>3</sup> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, um éster farmacologicamente aceitável deste, ou um sal farmacologicamente aceitável deste,

2. Um composto, éster farmacologicamente acei-

tável deste ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com a reivindicação 1, em que  $R^2$  é um grupo metilo ou um grupo metilsulfanilo.

3. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com a reivindicação 1, em que  $R^2$  é um grupo metilo.

4. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que  $R^3$  é um átomo de hidrogénio.

5. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que  $R^5$  é um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo metilo.

6. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que  $R^5$  é um átomo de hidrogénio.

7. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que  $R^6$  é um átomo de hidrogénio.

8. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que R<sup>6</sup> é um átomo de hidrogénio.

9. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que R<sup>7</sup> representa um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil-halo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi)carbonilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilcarbamoilo, um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxycarbamoilo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquil)carbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, ou um grupo hidroxil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

10. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que R<sup>7</sup> é um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxil-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-

hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo.

11. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que  $R^7$  é grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,2-dimetiletilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, ou um grupo dimetilcarbamoilmetilo.

12. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que X é uma ligação simples ou metileno.

13. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que:



R<sup>5</sup> representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

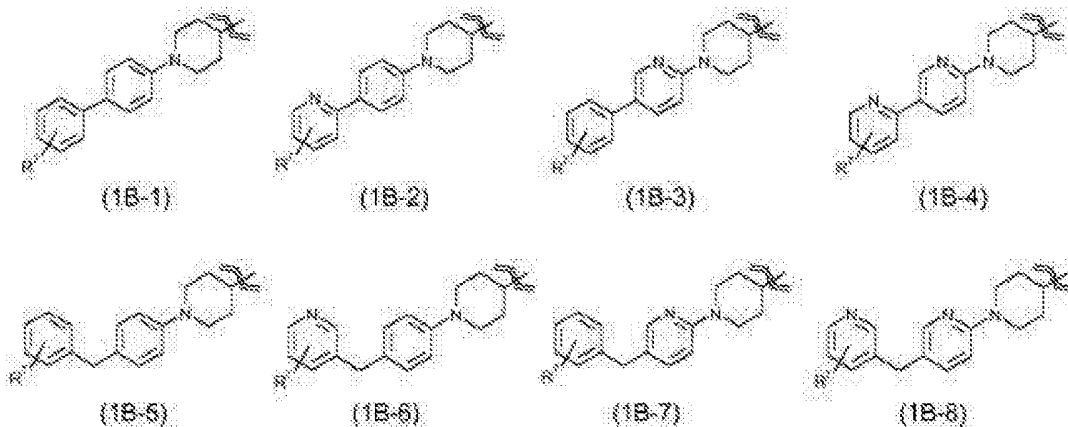
R<sup>6</sup> representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, um grupo carbamoílo, um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbamoílo, ou um grupo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)carbamoílo.

R<sup>7</sup> representa um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo, e

X representa uma ligação simples ou metileno.

14. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que:

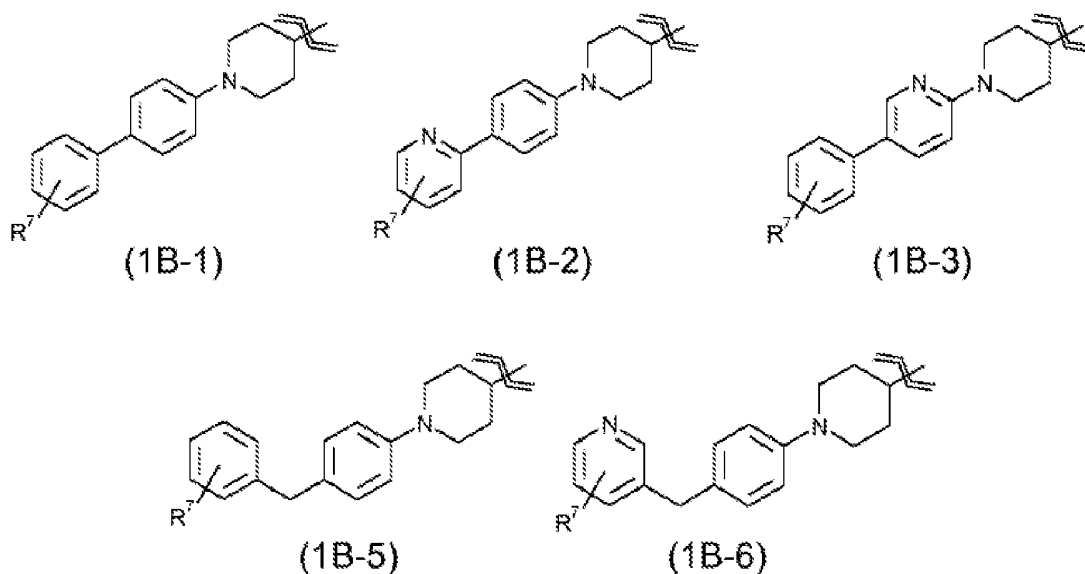
R<sup>1</sup> representa um grupo representado por qualquer uma das fórmulas gerais seguintes de (1B-1) a (1B-8)



em que R<sup>7</sup> representa um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroximetilmetilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroximetilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroximetilpropilo, um grupo metoximetilmetilo, um grupo etoximetilmetilo, um grupo metoximetilmetilmetilo, um grupo 2-hidroxietilmetilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo.

15. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que:

R<sup>1</sup> representa um grupo representado por qualquer uma das seguintes fórmula geral (1B-1), fórmula geral (1B-2), fórmula geral (1B-3), fórmula geral (1B-5), ou fórmula geral (1B-6)



em que,

R<sup>7</sup> representa um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo metoxicarbonilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo metoximetoximetilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, um grupo metilcarbamoilmetilo, um

grupo dimetilcarbamoilmetilo, um grupo hidroxietilcarbamoílo, ou um grupo hidroxietilcarbamoilmetilo.

16. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, em que  $R^7$  representa um grupo hidroximetilo, um grupo 1-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxietilo, um grupo 2-hidroxipropilo, um grupo 3-hidroxipropilo, um grupo 2-hidroxibutilo, um grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, um grupo metoximetilo, um grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, um grupo etoxicarbonilo, um grupo 1-metoximetoxietilo, um grupo 2-hidroxietoxilo, um grupo metilcarbamoílo, um grupo dimetilcarbamoílo, ou um grupo dimetilcarbamoilmetilo.

17. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, em que, no caso em que  $R^7$  representa um grupo tendo um grupo hidroxilo (um grupo hidroxil  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo hidroxihalo  $C_1-C_6$  alquilo, um grupo hidroxialcoxi  $C_1-C_6$  alcoxilo, um grupo hidroxialquilcarbamoílo, ou um grupo hidroxialquilcarbamoil  $C_1-C_6$  alquilo), o grupo hidroxilo forma uma ligação éster com um grupo  $C_1-C_6$  alcanoílo.

18. Um composto ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com a reivindicação 1, seleccionado a partir dos seguintes:

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético ,

Ácido ([5-hidroxi-6-metil-2-({1-[4'-(metilcarba-

moil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)pirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido [({2-[(1-{4'-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(hidroximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[3-(hidroximetil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético ,

Ácido {[5-hidroxi-2-[[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il}fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil]amino}acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({2-[(1-{4-[2-(etoxicarbonil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido {[5-hidroxi-2-[(1-{4-[[6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il]metil}fenil]piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxi-propil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético,

Ácido (([2-((1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[3'-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxibutil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(2-hidroxipropil)-benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-



bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido {[5-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-{{1-(4'-{(2,2-dimetilpropanoil)oxi}metil)bifenil-4-il)piperidin-4-il}metil}-6-metilpirimidin-4-il)carbonil}amino}acético,

Ácido {[2-{{1-(4'-{(2,2-dimetilpropanoil)oxi}metil)bifenil-4-il)piperidin-4-il}metil}-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil}amino}acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-({1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

Ácido ([2-([1-[2-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([2-([1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)-3'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([2-([1-[3',5'-difluoro-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([2-([1-[3',5'-dicloro-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido ([2-([1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)-bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético,

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-[4'-[2-hidroxi-3-metoxipropil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino]acético,

Ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(3-hidroxi-3-propil)bi-fenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,

Ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,

Ácido [(2-[(1-{5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético,

Ácido [(2-[(1-{5-[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético, ou

Ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil)-3-metilfenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético.

19. Uma composição farmacêutica contendo como ingrediente activo um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

20. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, para usar na profilaxia e/ou tratamento de anemia.

21. Uma composição farmacêutica para usar de acordo com a reivindicação 20, em que a anemia é anemia nefrogénica, anemia de prematuridade, anemia incidental a doenças crónicas, anemia incidental a quimioterapia do cancro, anemia cancerosa, anemia associada a inflamação, ou anemia incidental a falha cardíaca congestiva.

22. Uma composição farmacêutica para usar de acordo com a reivindicação 20, em que a anemia é anemia incidental a doença renal crónica.

23. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 19, para usar na produção de eritropoietina.

24. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, para usar como um medicamento.

25. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, para usar num método para o tratamento ou profilaxia de anemia.

26. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com a reivindicação 25, em que a anemia é anemia nefrogénica, anemia de prematuridade, anemia incidental a doenças crónicas, anemia incidental a quimioterapia do

cancro, anemia cancerosa, anemia associada a inflamação, ou anemia incidental a falha cardíaca congestiva.

27. Um composto, éster farmacologicamente aceitável deste, ou sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com a reivindicação 25, em que a anemia é anemia incidental a doença renal crónica.

Lisboa, 29 de outubro de 2015

## REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

## Documentos de patentes citadas na Descrição

- \* WO 2009131127 A
- \* WO 2009131129 A
- \* WO 2003040886 A
- \* WO 2003053097 A
- \* WO 2004108681 A
- \* WO 2006130381 A
- \* WO 2007038571 A
- \* WO 2007136990 A
- \* WO 2007150011 A
- \* WO 2008002578 A
- \* WO 2009117269 A
- \* WO 2008088051 A

## Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- \* GREENE, T.W. ; WUTS, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc. 1999
- \* SHOICHI KUSUMOTO et al. *Experimental Science Course IV*. Chemical Society of Japan, Maruzen Publishing, 1990
- \* NOBUO IZUMIYA et al. *Peptide Synthesis Basics and Experimentation*. Maruzen Publishing, 1985
- \* ZOU, G. ; REDDY, Y.K. ; FALCK, J.R. *Tetrahedron Lett.*, 2001, vol. 42, 7213
- \* MOLANDER, G.A. ; YUN, C.-S. *Tetrahedron*, 2002, vol. 58, 1465
- \* TSUJI, J. *Palladium Reagents and Catalysts*. John Wiley & Sons, Inc. 2004
- \* MEIJERE, A. ; DIEDERICH, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH, 2004
- \* JIANG, L. ; BUCHWALD, S.L. *Palladium-Catalyzed Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation*
- \* MIYAURA, N. ; YAMADA, K. ; SUZUKI, A. *Tetrahedron Lett.*, 1979, vol. 36, 3437
- \* MIYAURA, N. ; SUZUKI, A. *Chem. Rev.*, 1995, vol. 95, 2457
- \* ISHIYAMA, T. ; MURATA, M. ; MIYAURA, N. *J. Org. Chem.*, 1995, vol. 60, 7508
- \* ISHIYAMA, T. ; TAKAGI, J. ; ISHIDA, K. ; MIYAURA, N. ; ANASTASI, N. R. ; HARTWIG, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, vol. 124, 390
- \* ISHIYAMA, T. ; TAKAGI, J. ; HARTWIG, J. F. ; MIYAURA, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, vol. 41, 3056
- \* GREENE, T.W. ; WUTS, P.G. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc. 1999
- \* DREHER, S.D. ; IKEMOTO, N. ; GRESHAM, V. ; LIU, J. ; DORMER, P.G. ; BALSELLS, J. ; MATHRE, D. ; NOVAK, T. ; ARMSTRONG III, J.D. *Tetrahedron Lett.*, 2004, vol. 45, 6023
- \* CULBERTSON, T.P. *J. Heterocycl. Chem.*, 1979, vol. 16, 1423