



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

(11) PI 0809931-6 B1



* B R F I O 8 0 9 3 1 B 1 *

(22) Data do Depósito: 04/04/2008

(45) Data de Concessão: 29/10/2019

(54) Título: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA E MÉTODOS RELACIONADOS COM O MESMO

(51) Int.Cl.: A61K 31/435; A61P 35/00; C07C 233/88; C07C 255/57; C07D 213/56; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/04/2007 US 60/910.621.

(73) Titular(es): NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC..

(72) Inventor(es): GRAHAM BEATON; MI CHEN; TIMOTHY RICHARD COON; TODD EWING; WANLONG JIANG; RICHARD LOWE; WILLY MOREE; NICOLE SMITH; WARREN WADE; LIREN ZHAO; YUN-FEI ZHU; MARTIN ROWBOTTOM; NEIL ASHWEEK.

(86) Pedido PCT: PCT US2008059438 de 04/04/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/124610 de 16/10/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/10/2009

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA E MÉTODOS RELACIONADOS COM O MESMO Antagonistas do receptor de GnRH são revelados, os quais têm utilidade no tratamento de uma variedade de condições relacionadas com o hormônio sexual tanto em homens quanto em mulheres. Os compostos desta invenção têm a estrutura, em que R1a, R1b, R1c, R1d, R2, R2a, e A são conforme definido aqui, incluindo estereoisômeros, ésteres, solvatos e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. São também reveladas composições contendo um composto desta invenção em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável, assim como os métodos relacionados com o seu uso para antagonizar o hormônio liberador da gonadotrofina em um indivíduo necessitado disso.

“ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA E MÉTODOS RELACIONADOS COM O MESMO”

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Campo Técnico

5 Esta invenção se refere de um modo geral aos antagonistas do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e aos métodos de tratamento dos distúrbios pela administração de tais antagonistas a um animal de sangue quente necessitado disso.

Descrição da Técnica Relacionada

10 O hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH), também conhecido como hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) é um decapeptídeo (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) que desempenha um papel importante na reprodução humana. GnRH é liberado do hipotálamo e atua na glândula pituitária para estimular a biossíntese e liberar o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculo estimulante (FSH). LH liberado da glândula pituitária é responsável pela regulação da produção de esteróide nas gônadas tanto em ho-
15 mens quanto em mulheres, enquanto que o FSH regula a espermatogênese nos homens e o desenvolvimento folicular em mulheres.

Devido à sua importância biológica, os antagonistas e agonistas sintéticos ao GnRH têm sido o foco de atenção considerável, particularmente no contexto do câncer de próstata, câncer de mama, endometriose, leiomioma uterino (fibróides), câncer de ovário, hiperplasia
20 prostática, terapia reprodutiva auxiliada e puberdade precoce (*The Lancet* 358:1793-1803, 2001; *Mol. Cell. Endo.* 166:9-14, 2000). Por exemplo, agonistas GnRH peptídicos, tais como leuprorelina (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-d-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt), foi usado para tratar tais condições. Tais agonistas parecem funcionar pela ligação ao receptor de GnRH nas gonadotrofinas pituitárias, induzindo deste modo a síntese e liberação das gonadotrofinas. A administração crônica dos agonistas GnRH esgota as gonadotrofinas e subsequentemente infrarregula o receptor, resultando na supressão dos hormônios esteroidais depois de certo período de tempo (por exemplo, da ordem de 2 a 3 semanas após o início da administração crônica).

Ao contrário, acredita-se que os antagonistas de GnRH suprimam as gonadotrofinas desde o início, e deste modo receberam mais atenção nas últimas duas décadas. Até o
30 momento, alguns dos obstáculos iniciais ao uso clínico de tais antagonistas têm sido as suas respectivas baixas biodisponibilidades e efeitos colaterais adversos causado pela liberação de histamina. Entretanto, vários antagonistas peptídicos com baixas propriedades de liberação de histamina foram reportados, embora eles ainda devam ser distribuídos através de vias de distribuição sustentada (tal como injeção subcutânea ou borrifo intranasal) devido
35 à biodisponibilidade limitada.

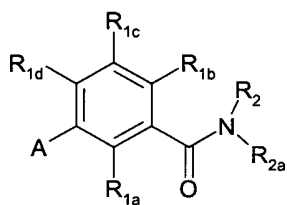
Em vista das limitações associadas com os antagonistas de GnRH peptídicos, uma variedade de compostos não-peptídicos foram propostos. Recentemente, pedidos PCT pu-

blicados os quais revelam compostos e seus usos como antagonistas de GnRH incluem WO 00/69859, WO 01/29044, WO 01/55119, WO 03/013528, WO 03/011870, WO 03/011841, WO 03/011839, WO 03/011293, WO 05/007164, WO 05/007165 e WO 05/007633.

Ao passo que progressos significativos têm sido feitos neste campo, ainda permanece uma necessidade na técnica por antagonistas do receptor de GnRH de moléculas pequenas efetivas. Ainda existe também uma necessidade por composições farmacêuticas contendo tais antagonistas do receptor de GnRH, assim como métodos relacionados aos seus usos para tratar, por exemplo, condições relacionadas com o hormônio sexual. A presente invenção preenche essas necessidades, e fornece outras vantagens relacionadas.

BREVE RESUMO

Em resumo, esta invenção é direcionada para os antagonistas do receptor do hormônio de liberação de gonadotrofina (GnRH), assim como aos métodos os seus preparos e usos, e às composições farmacêuticas contendo os mesmos. Mais especificamente, os antagonistas do receptor de GnRH desta invenção são compostos com a estrutura geral (I) a seguir:



(I)

incluindo estereoisômeros, ésteres, solvatos e SUS farmacêuticamente aceitáveis seus em que R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R₂, R_{2a}, e A são conforme definido abaixo.

Os antagonistas do receptor de GnRH desta invenção podem ter utilidade sobre uma ampla faixa de aplicações terapêuticas, e podem ser usados para tratar uma variedade de condições relacionadas com o hormônio sexual tanto em homens quanto em mulheres, assim como um mamífero em geral (também aqui referido como o "indivíduo"). Por exemplo, tais aplicações terapêuticas incluem endometriose, fibróide uterina, doença do ovário policístico, dismenorréia, dispareunia, menorragia, dor pélvica não-menstrual, ternura pélvica, endureção, distúrbios gerais do ciclo menstrual, falência ovariana prematura devido à quimioterapia ou menopausa precoce, hirsutismo, puberdade precoce, neoplasia dependente do esteróide da gônada, tais como cânceres da próstata, mama e ovário, adenomas pituitários gonadotróficos, adenomiose, apnéia do sono, síndrome do intestino irritável, síndrome pré-menstrual, hipertrofia prostática benigna, sintomas do trato urinário inferior (LUTS), contracepção e infertilidade (por exemplo, terapia reprodutiva assistida tal como fertilização *in vitro*). Os compostos desta invenção também podem ser úteis como adjuvantes ao tratamento de deficiência do hormônio de crescimento e estatura baixa, e para o tratamento de eritematose do lúpus sistêmico. Os compostos também podem ser úteis junta-

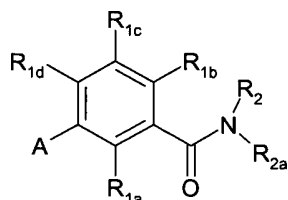
mente com os andrógenos, estrógenos, progesteronas, antiestrógenos, antiprogestógenos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II, inibidores da renina, bisfosfonatos e outros agentes para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios de cálcio, fosfato e metabolismo ósseo, inibidores da aromatase, analgésicos tais como fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (AINES), outros inibidores da COX e agentes anti-NGF.

O métodos dessa invenção incluem a administração de uma quantidade eficaz de um receptor antagonista do GnRH, preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica, a um mamífero necessitado disso. Deste modo, em ainda outra modalidade, composições farmacêuticas são reveladas contendo um ou mais antagonistas do receptor do GnRH desta invenção juntamente com um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Estes e outros aspectos da invenção serão evidentes com referência à seguinte descrição detalhada. Até este ponto, várias referências são estabelecidas aqui as quais descrevem de modo mais detalhado certas informações práticas, procedimentos, compostos e/ou composições, e são cada uma por meio disso incorporadas por referência nas suas totalidades.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Conforme mencionado acima, a presente invenção é direcionada de modo geral aos compostos úteis como antagonistas do receptor do hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH). Os compostos dessa invenção têm a estrutura a seguir (I):



(I)

e estereoisômeros, ésteres, solvatos e sais farmacêuticamente aceitáveis seus, em que:

A é piridil, fenil, quinolinil, naftiridinil, tienopirimidinil ou 2-oxopirimidinil em que o piridil, fenil, quinolinil, tienopirimidinil ou 2-oxopirimidinil são substituídos com 0 a 5 R₄;

R_{1a} é H, halogênio, alquil C₁₋₄, alcóxi ou trifluormetil;

R_{1b} e R_{1c} são iguais ou diferentes e são independentemente H, halogênio, hidróxi, haloalquil C₁₋₄, alquil C₁₋₆ (R₅)_p, O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p ou -S(O)_m-alquil C₁₋₆-(R₅)_p;

R_{1d} é Cl, F, metil, CF₃ ou ciano;

R₂ é alquil C₁₋₄-(R₅)_p;

R_{2a} é fenil substituído com 0 a 4 R₃, heteroaril substituído com 0 a 4 R₃, alquil C₁₋₆ substituído com 0 a 4 R₃, arilalquil C₁₋₄ substituído com 0 a 4 R₃ ou heteroarilalquil C₁₋₄ subs-

tituído com 0 a 4 R₃;

R₃ em cada ocorrência é independentemente halogênio, ciano, haloalquil C₁₋₄, R₅, alquil C₁₋₆-(R₅)_p, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -S(O)_m-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, heterociclo-(R₅)_p;

5 R₄ em cada ocorrência é independentemente halogênio, alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₄, alcóxi C₁₋₆, hidróxi, ciano, tioalquil C₁₋₆, -C(O)NR₇R₈ ou heteroaril de 5 membros;

R₅ em cada ocorrência é independentemente H, hidróxi, -OC(O)-alquil C₁₋₆, -OC(O)O-alquil C₁₋₆, -OC(O)-alquil C₁₋₆-NR₇R₈, -COOR₆, -C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)NR₇R₈, -S(O)₂NR₉R₉, -S(O)_m-alquil C₁₋₄, -NR₇R₈, alcóxi C₁₋₆, O-heterociclo ou heterociclo em que o
10 referido heterociclo e o referido -O-heterociclo são substituídos com 0 a 4 grupos selecionados de halogênio, alquil C₁₋₆, haloalquil C₁₋₄, hidróxi, oxo, tio, -NH₂, -S(O₂)-alquil C₁₋₄ e -COOH;

R₆ em cada ocorrência é independentemente H, alquil C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-C(O)-alquil C₁₋₆ ou alquil C₁₋₄-O-C(O)-O-alquil C₁₋₆;

15 R₇ em cada ocorrência é independentemente H, alquil C₁₋₄, hidróxi ou heterociclo, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 4 grupos selecionados de halogênio, alquil C₁₋₆, hidróxi, ceto, -NH₂ e -COOH;

R₈ em cada ocorrência é independentemente H, alquil C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, -C(O)-alquil C₁₋₄, -C(O)-haloalquil C₁₋₄, -S(O)_m-haloalquil C₁₋₄ ou -S(O)_m-alquil C₁₋₄;

20 R₉ em cada ocorrência é independentemente H, alquil C₁₋₄ ou -C(O)alquil C₁₋₄;
m é 0 a 2; e

p em cada ocorrência é independentemente 1 a 3.

Conforme aqui utilizado, os termos acima têm o significado a seguir:

25 "Alquil" significa um hidrocarboneto alifático insaturado ou saturado, não-cíclico ou cíclico, de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 10 átomos de carbono. O termo "alquil C₁₋₄" tem o mesmo significado que alquil, porém contém de 1 a 4 átomos de carbono, enquanto que o termo "alquil C₁₋₆" tem o mesmo significado que alquil, porém contém de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquil de cadeia linear saturados representativos incluem metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil e semelhantes; enquanto que grupos alquil ramificados saturados incluem isopropil, sec-butil, isobutil, *terc*-butil, isopentil, e semelhantes. Grupos alquil cíclicos saturados representativos incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, -CH₂-ciclopropil, -CH₂-ciclobutil, -CH₂-ciclopentil, -CH₂-cicloexil, e semelhantes; enquanto que grupos alquil insaturado cíclicos incluem ciclopentenil e cicloexenil, e semelhantes. Grupos alquil cíclicos, também referidos como "anéis homocíclicos", e incluem anéis di e polio-
30 mocíclicos tais como decalina e adamantil. Grupos alquil insaturados contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla entre átomos de carbono adjacentes (referidos como "alquenil" ou "alquinil", respectivamente). Grupos alquenil de cadeia linear ou ramificada representati-

vos incluem etilenil, propilenil, 1-butenil, 2-butenil, isobutilenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-metil-1-butenil, 2-metil-2-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil e semelhantes; enquanto que grupos alquilil de cadeia linear ou ramificada incluem acetilenil, propinil, 1-butilil, 2-butilil, 1-pentilil, 2-pentilil, 3-metil-1 butinil, e semelhantes.

5 “Aril” significa uma porção carbocíclica aromática tal como fenil ou naftil.

“Arilalquil” significa um alquil com pelo menos um átomo de hidrogênio alquílico substituído com uma porção aril, tal como $-\text{CH}_2$ -fenil, e semelhantes.

10 “Heteroaril” significa um anel heterocíclico aromático de 5 a 10 membros e com pelo menos um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio e enxofre, e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e contendo pelo menos 1 átomo de carbono, incluindo sistemas de anéis tanto mono quanto bicíclicos. Grupos heteroaril representativos incluem (mas não estão limitados) a furil, benzofuranil, tiofenil, benzotiofenil, pirrolil, indolil, isoindolil, azaindolil, piridil, quinolinil, isoquinolinil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, benzoxazolil, pirazolil, imidazolil, benzimidazolil, tiazolil, benzo-
15 tiazolil, isotiazolil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, cinolinil, ftalazinil, e quinazolinil.

“Heteroarilalquil” significa um alquil com pelo menos um átomo de hidrogênio alquílico substituído com uma porção heteroaril, tal como $-\text{CH}_2$ piridinil, $-\text{CH}_2$ pirimidinil e semelhante.

20 “Heterociclo” (também referido aqui como “anel heterocíclico”) significa um anel monocíclico de 5 a 7 membros, ou um anel policíclico de 7 a 14 membros, o qual é ou saturado, insaturado ou aromático, e o qual contém de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, e em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado, incluindo anéis bicíclicos nos quais qualquer um dos heterociclos
25 acima são fundidos com um anel benzeno assim como anéis heterocíclicos tricíclicos (e superiores). O heterociclo pode ser ligado através de um heteroátomo ou átomo de carbono. Heterociclos incluem grupos hetroaril conforme definido acima. Deste modo, além dos grupos heteroaril aromáticos listados acima, heterociclos também incluem (mas não estão limitados) a morfolinil, pirrolidinonil, pirrolidinil, piperizinil, piperidinil, idantoinil, valerolactamil,
30 oxiranil, oxetanil, tetraidrofuranyl, tetraidropiranyl, tetraidropiridinil, tetraidropirimidinil, tetraidrotiofenil, tetraidrotiopiranyl, tetraidropirimidinil, tetraidrotiofenil, tetraidrotiopiranyl e semelhantes.

“Halolquil” significa um grupo alquil com pelo menos um átomo de hidrogênio substituído com um halogênio, tal como trifluormetil ou semelhante.

35 “Halogênio” significa flúor, cloro, bromo ou iodo, tipicamente flúor ou cloro.

“Hidróxi” significa $-\text{OH}$.

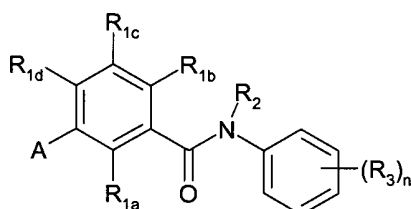
“Oxo” significa um oxigênio ligado a um carbono por ligação dupla (significa $\text{C}=\text{O}$).

“Tio” significa um enxofre ligado a um carbono por ligação dupla (significa S=O).

“Alcóxi” significa uma porção alquil ligada por uma ponte de oxigênio (isto é, -O-alquil) e inclui grupos tais como metóxi e etóxi.

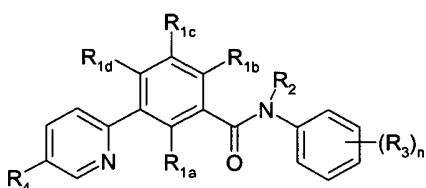
5 “Alquiltio” significa uma porção alquil ligada por uma ponte de enxofre (isto é, -S-alquil) e inclui grupos tais como metiltio e etiltio.

Em uma modalidade da presente invenção, R_{2a} é fenil substituído com n grupos R_3 conforme demonstrado na estrutura (Ia):

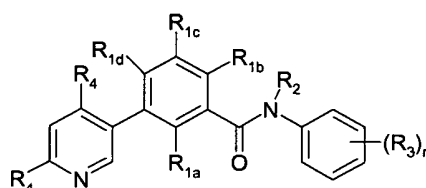


(Ia)

10 Em modalidades da presente invenção, A de estrutura (I) pode ser 2-piridil substituído com um grupo R_4 e R_{2a} é fenil substituído com r grupos R_3 conforme demonstrado na estrutura (II) e 3-piridil substituído nas posições 4 e 6 com R_4 e R_{2a} é fenil substituído com n grupos R_3 conforme demonstrado na estrutura (III).

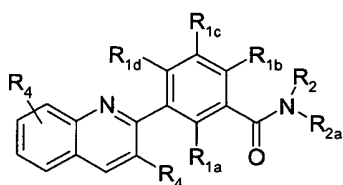


(II)

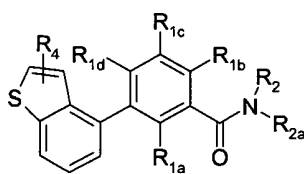


(III)

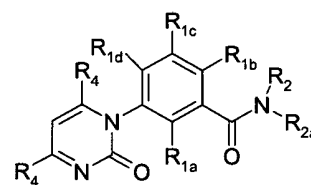
15 Em uma modalidade, A de estrutura (I) é quinolin-2-il, o qual pode ser substituído com dois R_4 conforme demonstrado na estrutura (IV), tienopirimidinil tal como tieno[2,3-d]pirimidin-4-il conforme mostrado na estrutura (V) ou 2-oxopirimidinil conforme mostrado na estrutura (VI).



(IV)

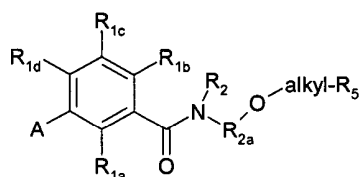


(V)

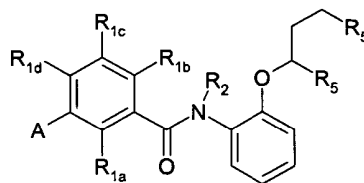


(VI)

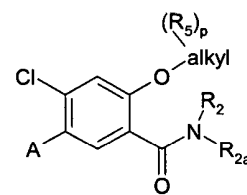
20 Em uma modalidade, R_{2a} de estrutura (I) é substituído com R_3 , onde R_3 é -O-alquil $C_{1-4}-(R_5)_p$ conforme demonstrado na estrutura (VII). A estrutura (VIII) mostra R_{2a} de estrutura (I) é fenil, n é 1 e R_3 é -O-alquil-(R_5) $_p$, onde alquil compreende 3 carbonos e p é 2. Os dois R_5 podem ser iguais ou diferentes. A estrutura (IX) mostra uma modalidade de estrutura (I) onde R_{1a} e R_{1c} são H, R_{1d} é Cl, e R_{1b} é -O-alquil-(R_5) $_p$.



(VII)



(VIII)



(IX)

Em uma modalidade, A de estrutura (I) é 2-piridil substituído com 0 a 4 R_4 .

Em uma modalidade, A de estrutura (I) é 2-piridil substituído com 2 grupos R_4 nas posições 3 e 5.

5 Em uma modalidade, A de estrutura (I) é 3-piridil substituído com 0 a 4 R_4 .

Em uma modalidade, A de estrutura (I) é 3-piridil substituído com 2 grupos R_4 nas posições 4 e 6.

Em uma outra modalidade, A de estrutura (I) é 4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il.

Em uma modalidade, A de estrutura (I) é 3-ciano-5-fluorquinolina-2-il.

10 Em uma modalidade, A de estrutura (I) é 3-ciano-5-trifluormetilquinolina-2-il.

Em uma modalidade, A de estrutura (I) é 3-ciano-[1,5]naftiridin-2-il.

Em uma modalidade, A de estrutura (I) é fenil substituído com 0 a 4 R_4 .

Em uma modalidade, R_4 é selecionado de halogênio, haloalquil, alquil e ciano.

15 Em uma modalidade, A é substituído com 2 grupos R_4 em que cada R_4 é independentemente selecionado dentre halogênio, ciano e trifluormetil.

R_{1a} e R_{1c} , em uma modalidade, são ambos H.

Em uma modalidade, R_{1d} é Cl, F, CF_3 ou metil.

Em uma modalidade, R_{1d} é Cl.

Em uma modalidade, R_{1b} é H, hidróxi, alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$ ou $-O$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$.

20 Em uma modalidade, R_{1b} é $-O$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$.

Em uma modalidade, R_{1b} é $-O$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$ onde alquil C_{1-6} é alquil C_{2-4} .

Em uma modalidade, R_{1b} é $-O$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$ onde alquil C_{1-6} é $-CH_2CH_2CH_2-$.

Em uma modalidade, R_{1b} é $-O$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$ onde R_5 é hidroxila ou $COOH$.

Em uma modalidade, R_{1b} é $-O$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$ onde R_5 é H e p é 1.

25 Em uma modalidade, R_2 é alquil $C_{1-4}-(R_5)_p$ onde R_5 em cada ocorrência é H.

Em uma modalidade, R_{2a} é fenil substituído com 0 a 4 R_3 , heteroaril substituído com 0 a 4 R_3 , arilalquil C_{1-4} substituído com 0 a 4 R_3 ou heteroarilalquil C_{1-4} substituído com 0 a 4 R_3 .

30 Em uma modalidade, R_{2a} é fenil substituído com 0 a 4 R_3 , heteroaril substituído com 0 a 4 R_3 .

Em uma modalidade, R_{2a} é fenil substituído com 0 a 4 R_3 onde R_3 é selecionado de halogênio, ciano, haloalquil C_{1-4} , R_5 , alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, alquil C_{1-6} - O -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, $-O$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, $-NR_7$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, $-S(O)_m$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, $-O$ -alquil C_{1-6} - NR_7 -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$,

heterociclo-(R₅)_p.

Em uma modalidade, R_{2a} é um heteroaril substituído com 0 a 4 R₃, onde R₃ é selecionado de halogênio, ciano, haloalquil C₁₋₄, R₅, alquil C₁₋₆-(R₅)_p, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -S(O)_m-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, heterociclo-(R₅)_p.

Em uma modalidade, R_{2a} é piridil substituído com 0 a 4 R₃, onde R₃ é selecionado de halogênio, ciano, haloalquil C₁₋₄, R₅, alquil C₁₋₆-(R₅)_p, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -S(O)_m-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, heterociclo-(R₅)_p.

Em uma modalidade, R_{2a} é um benzoxazol, ou um benzimidazol ou um benzotiazol substituído com 0 a 4 R₃, onde R₃ é selecionado de halogênio, ciano, haloalquil C₁₋₄, R₅, alquil C₁₋₆-(R₅)_p, alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -S(O)_m-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-NR₇-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, heterociclo-(R₅)_p.

Em uma modalidade, R₃ é halogênio, ciano, haloalquil C₁₋₄, -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p ou heterociclo-(R₅)_p.

Em uma modalidade, R₃ é halogênio, ciano, -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p ou heterociclo-(R₅)_p.

Em uma modalidade, R₃, em uma ocorrência, é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, onde R₅ é H, hidróxi, -COOH ou heterociclo, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 4 grupos selecionados de halogênio, alquil C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, hidróxi, oxo, tio, -NH₂, -S(O)₂-alquil C₁₋₄ e -COOH.

Em uma modalidade, R₃, em uma ocorrência, é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, onde R₅ é OH ou -COOH.

Em uma modalidade, R₃, em uma ocorrência, é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, onde alquil C₁₋₆ é alquil C₂₋₃.

Em uma modalidade, R₃, em uma ocorrência, é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, onde alquil C₁₋₆ é -CH₂CH₂-.

Em uma modalidade, um de R_{1b} e R₃ é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p onde R₅ é OH, -COOR₆ ou heterociclo, em que o referido heterociclo é substituído com 0 a 4 grupos selecionados de halogênio, alquil C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, hidróxi, oxo, tio, -NH₂, -S(O)₂-alquil C₁₋₄ e -COOH.

Em uma modalidade, um de R_{1b} e R₃ é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p onde R₅ é OH ou -COOH.

Em uma modalidade, R_{1b} é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p onde R₅ é OH ou -COOH; e R_{2a} é fenil substituído com 1 a 4 R₃ onde R₃ é selecionado de halogênio, ciano, CF₃, metóxi, metil ou CO₂R₆.

Em uma modalidade, R_{1b} é hidrogênio e R_{2a} é fenil substituído com 1 a 2 R₃, onde um R₃ é selecionado de -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p e outro R₃ é selecionado de hidrogênio, halogênio, ciano, CF₃, metóxi ou metil.

metoxifenil)-butírico;

4-Cloro-2-(3-dimetilaminopropóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-5-(4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzamida;

5 Éster etílico do ácido 4-[5-Cloro-2-[(2-metóxi-6-metilfenil)-metilcarbamoil]-4-(4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-fenóxi]-butírico;

Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico;

Ácido 3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-propiónico;

10 Ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-acético;

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida;

15 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(3-hidroxipropóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida;

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(2-hidroxietóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida;

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(3-hidroxipropil)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida;

20 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(3-hidroxipropil)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida;

Ácido 3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-propiónico;

25 Ácido 3-{5-Cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil)-metilcarbamoil]-fenil}-propiónico;

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(2-hidroxietilsulfanil)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida;

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(2-hidroxietilsulfanil)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida;

30 Ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenilsulfanil}-acético;

Ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil)-metilcarbamoil]-fenilsulfanil}-acético;

35 4-cloro-5-(4,6-dicianopiridin-3-il)-2-(2-hidroxietóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida;

4-cloro-5-(4,6-dicianopiridin-3-il)-2-(2-hidroxietóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida;

4-cloro-5-(4,6-dicianopiridin-3-il)-2-(3-hidroxi-propóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida;

4-cloro-5-(4,6-dicianopiridin-3-il)-2-(3-hidroxi-propóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida;

5 Ácido 4-{5-cloro-4-(4,6-dicianopiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-butírico;

 Ácido 4-{5-cloro-4-(4,6-dicianopiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico;

10 Ácido [5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4-prop-1-inil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-fenóxi]-acético;

 Ácido 3-[5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4-prop-1-inil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-fenóxi]-propiônico;

 Ácido 4-[5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4-prop-1-inil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-fenóxi]-butírico;

15 Ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(4-prop-1-inil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-propiônico;

 Ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4-etinil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico;

20 Ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4-prop-1-inil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico;

 Ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4-etinil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico;

 Ácido 3-(2-{[4-Cloro-3-(4,6-dicianopiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-propiônico;

25 Ácido 3-(2-{[4-Cloro-3-(4-etinil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-propiônico;

 Ácido 3-(2-{[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenilamino)-propiônico;

30 Ácido 4-(2-{[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenilamino)-butírico;

 Éster 1-isopropoxicarboniloxietílico do ácido 3-(2-{[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiônico;

 Ácido 3-(2-{[4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzoil]-metilamino}-fenóxi)-propiônico;

35 Ácido 3-(2-{[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-3-fluorfenóxi)-propiônico;

 Ácido 3-(2-{[4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzoil]-

metilamino}-3-fluorfenóxi)-propiônico;

Ácido 3-(3-Cloro-2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-fenóxi)-propiônico;

5 Ácido 3-(3-Cloro-2-[[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzoil]-metilamino]-fenóxi)-propiônico;

Ácido 3-(2-[[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-3-cianofenóxi)-propiônico;

Ácido 3-(2-[[4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzoil]-metil-amino]-3-cianofenóxi)-propiônico;

10 4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-{2-flúor-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-N-metilbenzamida;

4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-{2-flúor-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-2-metóxi-N-metilbenzamida;

15 4-Cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida;

20 4-Cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-cloro-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida;

25 4-Cloro-N-{2-cloro-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-ciano-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-ciano-6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-metilbenzamida;

30 4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-{2-flúor-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-N-metilbenzamida;

4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-{2-flúor-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-2-metóxi-N-metilbenzamida;

35 4-Cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-cloro-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida;

4-Cloro-N-{2-ciano-6-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-metilbenzamida;

5 Ácido 4-[5-Cloro-2-[(2-cloro-6-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-fenóxi]-butírico;

 Ácido 4-[5-Cloro-2-[(2-ciano-6-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-fenóxi]-butírico;

10 4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-flúor-6-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida;

 4-Cloro-N-(2-cloro-6-metoxifenil)-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida;

 Ácido 4-{5-Cloro-4-(3-ciano-5-trifluormetilquinolin-2-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico;

15 Ácido 4-{5-Cloro-4-(3-ciano-5-trifluormetilquinolin-2-il)-2-[(2-flúor-6-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico;

 Ácido 4-[5-Cloro-2-[(2-cloro-6-metoxifenil)-metil-carbamoil]-4-(3-ciano-5-trifluormetilquinolin-2-il)-fenóxi]-butírico;

20 Ácido 3-(2-[[4-Cloro-5-(3-ciano-5-trifluormetilquinolin-2-il)-2-metóxi-benzoil]-metil-amino]-3-flúor-fenóxi)-propiónico;

 Ácido 3-(3-Cloro-2-[[4-cloro-5-(3-ciano-5-trifluormetilquinolin-2-il)-2-metoxibenzoil]-metilamino]-fenóxi)-propiónico;

 Ácido 3-(2-[[4-Cloro-5-(3-ciano-5-trifluormetilquinolin-2-il)-2-metoxibenzoil]-metilamino]-fenóxi)-propiónico;

25 Ácido 3-(2-[[4-Cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetilquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi) propiónico;

 Éster metílico do ácido 2-[[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-3-fluorbenzóico;

30 Éster etílico do ácido 2-[[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-3-fluorbenzóico;

 Éster metílico do ácido 3-Cloro-2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-benzóico;

 Éster etílico do ácido 3-Cloro-2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-benzóico;

35 Ácido 3-(2-[[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-2-hidroxipropiónico;

 Ácido 2-Amino-3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-

metilamino}-fenóxi)-propiónico;

Ácido (7-[[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-benzoxazol-2-il)-acético;

5 Ácido (7-[[4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzoil]-metilamino]-benzoxazol-2-il)-acético;

Ácido 3-(7-[[4-Cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-benzoxazol-2-il)-propiónico;

Ácido 3-(7-[[4-Cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzoil]-metilamino]-benzoxazol-2-il)-propiónico;

10 Ácido 3-{5-Cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-2-hidroxi-propiónico;

Ácido 2-Amino-3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-propiónico; e

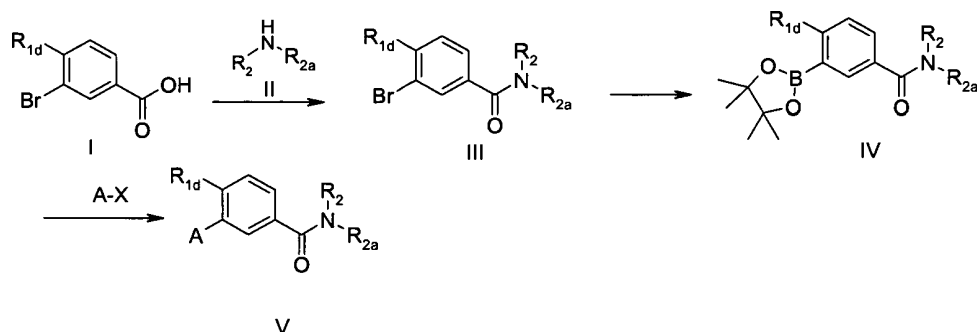
15 Ácido 4-{5-Cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-3-hidroxi-butírico.

A lista de compostos representativos acima também é tencionada a incluir sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos listados.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por técnicas de síntese orgânica conhecidas, incluindo os métodos descritos em maiores detalhes nos exemplos.

20 Em geral, os compostos de estrutura (I) acima podem ser feitos a partir dos seguintes esquemas reacionais, em que todos os substituintes são conforme definido acima, a não ser que seja indicado de outra forma.

Esquema 1

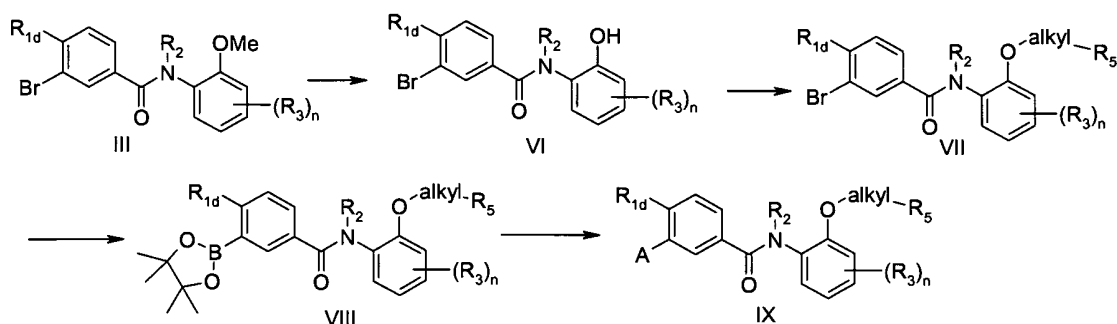


25 Ácido 3-bromobenzoico (I) é convertido no cloreto de acila correspondente, a seguir é acoplado com $HN(R_2)R_{2a}$ (II) para formar a amida (III). Alternativamente, (III) pode ser preparada por uma reação de acoplamento de (I) com (II) na presença de um reagente ativante tal como HBTU. Onde R_2 de (II) é um hidrogênio, o passo de N-alquilação adicional pode ser efetuado em DMF com base forte, tal como hidreto de sódio e R_2X ($X = Br, I$). (III) foi a seguir transformado no éster borônico (IV) através de uma reação catalisada por paládio. A

30 reação de Suzuki de (IV) com um haleto de arila ou heteroarila (A-X) adequado produz o

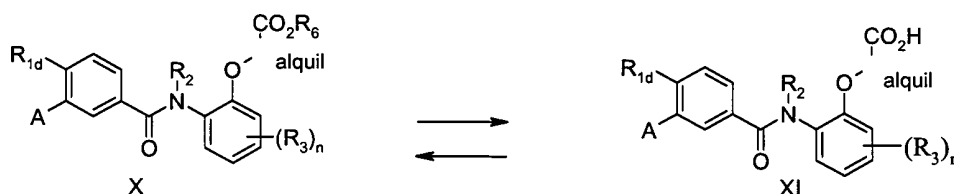
produto desejado (V). Exemplos de grupos aril ou heteroaril adequados são descritos em A no Esquema 1.

Esquema 2



Compostos adicionais da presente invenção são preparados a partir de uma modifi-
 5 cação da química descrita no Esquema 1. De acordo com o Esquema 2, a amida (III) onde um de R_3 é metóxi pode ser preparada de acordo com o Esquema 1. A Desalquilação do grupo metoxifenil gera o fenol (IV). A alquilação por bromoalcano substituídos (Br-alkyl- R_5), incluindo por exemplo ésteres de bromoalquila ($\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6$) produz éteres substituídos (VII). Este intermediário é por sua vez convertido no éster borônico (VIII) através de uma
 10 reação catalisada por paládio (0). A reação de Suzuki subsequente de (VIII) com um haleto de arila ou heteroarila adequado produz (IX). Alternativamente, um ácido alquil ou heteroarilborônico apropriado pode ser acoplado com (VII) sob condições de Suzuki para produzir (IX).

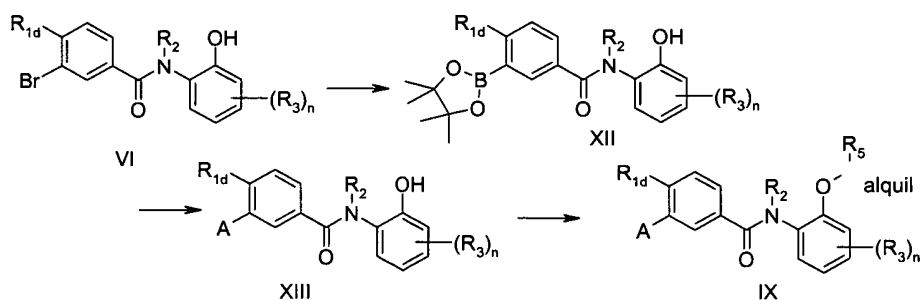
Esquema 3



15 No caso onde o substituinte R_5 é representado por um éster do ácido carboxílico (X), a desproteção do éster usando condições ácidas ou básicas é usada para produzir o ácido carboxílico livre (XI) conforme demonstrado no Esquema 3. Os compostos de fórmula geral (X) podem ser inversamente produzidos pela esterificação dos ácidos (XI) conforme necessário.

20

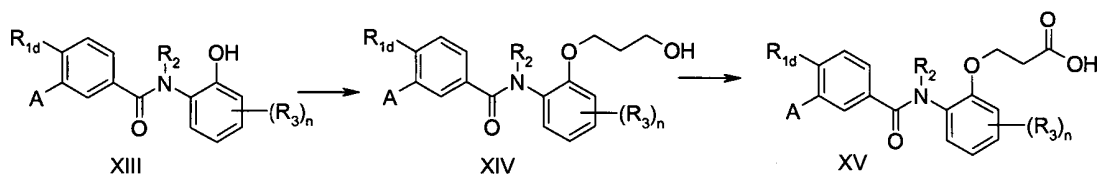
Esquema 4



Alternativamente, os compostos de fórmula geral (IX) também podem ser preparados a partir do fenil (VI). Conforme demonstrado no Esquema 4, a reação de paládio (0) é primeiramente efetuada para gerar o éster de boro (XII). Este intermediário é por sua vez submetido às condições de Suzuki com vários brometos de arila para produzir os fenóis (XIII).

- 5 Subseqüentemente, a alquilação do grupo fenólico fornece os compostos de estrutura geral (IX).

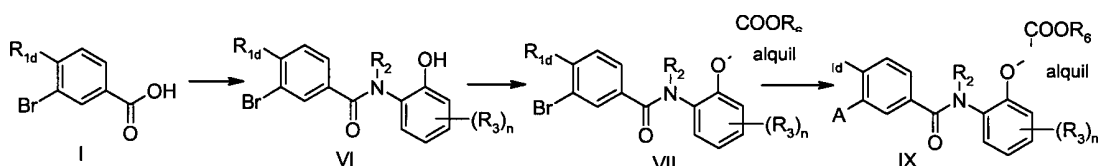
Esquema 5



Uma síntese alternativa dos compostos de fórmula (IX) é descrita no Esquema 5. Neste caso, o fenol (XIII) é alquilado com 3-bromopropanol para produzir (XIV). A oxidação do álcool produz o ácido carboxílico (XV).

10

Esquema 6

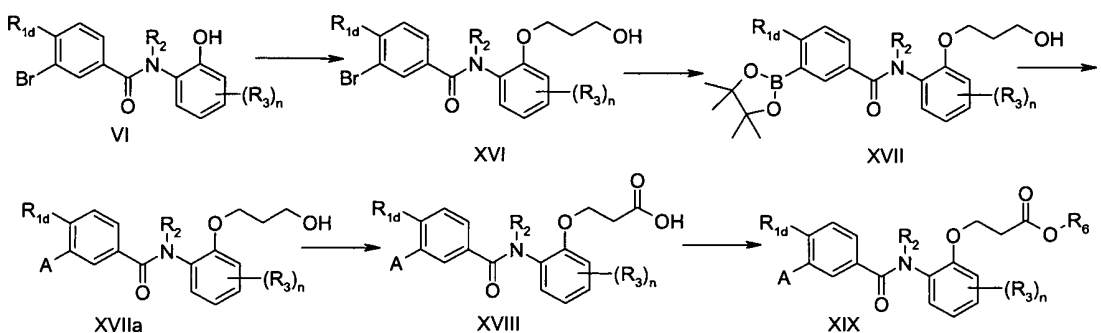


Alternativamente, (VI) pode ser obtido pela reação do cloreto de acila, gerado *in situ* a partir do ácido (I) com uma hidroxianilina N-substituída conforme é descrito no Esquema 6. O intermediário (VI) é alquilado pelo brometo de alquila substituído correspondente tal como

15 éster de bromoalquila (Br-alquil-COOR₆) para produzir o éter (VII), o qual pode ser ainda elaborado para os compostos de fórmula (IX) conforme anteriormente descrito no Esquema 2. No Esquema 6, a amida (VI) pode ser ou preparada conforme descrito ou sintetizada a partir de um 2-aminocresol adequadamente substituído (R₂ = H). A alquilação do nitrogênio da amida pode ser efetuada em um estágio posterior na sequência reacional. Tipicamente

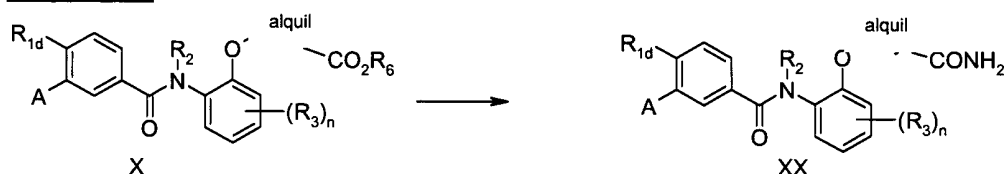
20 para o caso onde o grupo R₂ é um hidrogênio, o passo de N-alquilação adicional é efetuado em DMF com base forte, tal como hidreto de sódio e R₂X (X = Br, I) no intermediário (VII) antes de completar os passos adicionais na sequência reacional.

Esquema 7



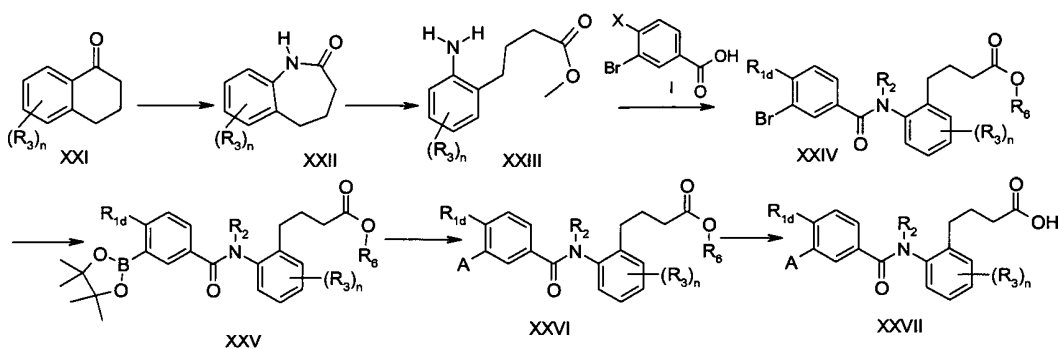
O fenol intermediário (VI) é alquilado com 3-bromopropanol. O brometo intermediário (XVI) é convertido no éster borônico correspondente (XVBII). A reação de Suzuki com haleto de arila ou heteroarila adequado produz o álcool (XVIIa). Este derivado pode ser subsequentemente oxidado para produzir o ácido (XVIII). Opcionalmente o ácido pode ser convertido em seu éster alquílico (XIX) diretamente do ácido.

Esquema 8



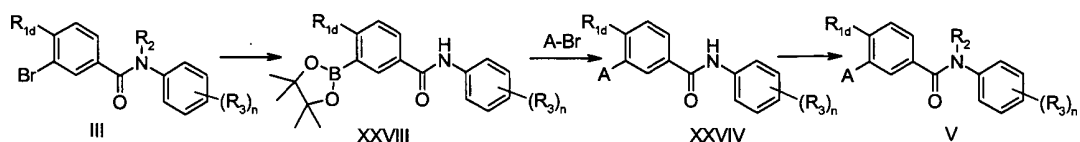
Em uma outra elaboração do Esquema 3, os ésteres (onde R₆ é, por exemplo, metil ou etil) podem ser submetidos à aminólise para produzir a amida XX.

Esquema 9



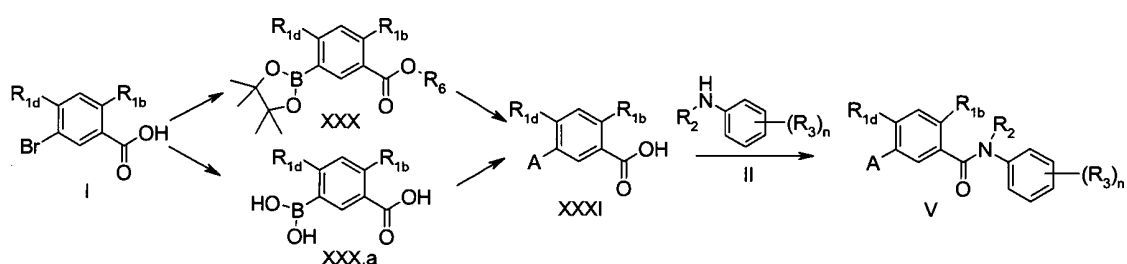
10 α-tetralona (XXI) é convertida na lactama correspondente (XXII) e a seguir aberta para formar o éster anilinomético (XXIII). Esta anilina foi acoplada com o cloreto de benzoíla formado a partir do ácido (I, ver também o Esquema 1) para gerar a amida (XXIV, R₂ = H). Um passo de N-alkilação subsequente é efetuado em DMF com base forte, tal como hidreto de sódio e R₂X (X = Br, I) para produzir o totalmente substituído (XXIV, R₂ = alquil, R₆ = metil). Brometo (XXIV) é a seguir transformado no éster borônico (XXV) através de uma reação catalisada por paládio. A reação de Suzuki com um haleto de arila ou heteroarila adequado produz o éster (XXVI). O éster pode ser convertido no ácido (XXVII) conforme necessário. Em casos onde o grupo "A" introduzido é sensível às condições de desproteção necessárias para remover o éster metílico, a substituição R₆ pode ser alterada conforme necessário. Sob esse aspecto, o éster (XXIV) é primeiramente desprotegido sob condições de hidrólise básica antes da reesterificação com um álcool adequado (exemplificado por R₆ = terc-butil). Os passos finais no Esquema 9 permanecem constantes para ambos os intermediários.

Esquema 10



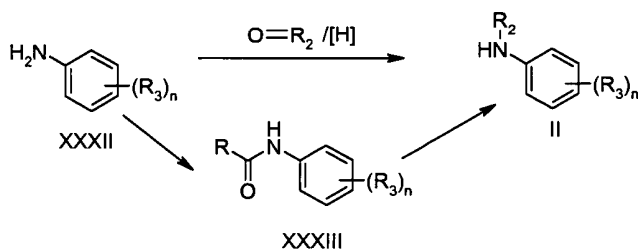
Em uma variação do Esquema 1, a alquilação do nitrogênio da amida pode ser retardada para facilitar a diversificação da substituição nesta posição. Deste modo, conforme descrito no Esquema 10, a amida (III) pode ser convertida primeiramente no éster de boro (XXVIII) e a seguir no intermediário (XIV) através do protocolo de Suzuki. A alquilação do nitrogênio da amida é efetuada pela reação com um reagente eletrofílico adequado na presença de base forte para produzir o produto completamente substituído (V).

Esquema 11



Em uma modificação do Esquema 1, as reações de acoplamento de paládio podem ser efetuadas previamente na sequência reacional. Deste modo, o ácido benzóico (I) é primeiramente transformado em seu éster carboxílico e a seguir convertido no éster de boro (XXX). Este intermediário é submetido às condições de acoplamento de Suzuki resultando no composto (XXXI) depois da hidrólise do éster. Alternativamente, (XXX.a) comercialmente disponível pode ser usado para produzir XXXI em um passo através da reação de acoplamento de Suzuki. O ácido (XXXI) é ativado como o cloreto de ácido *in situ* e acoplado com as anilinas de estrutura geral (II) para obter as amidas (V). Quando R₂ é hidrogênio, um passo de N-alquilação subsequente pode ser efetuado em DMF com base forte, tal como hidreto de sódio e R₂X (X = Br, I) para produzir (V).

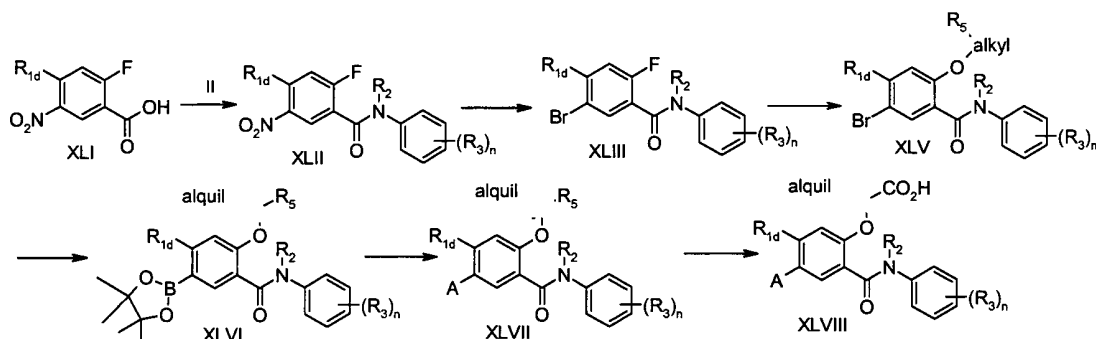
Esquema 12



A síntese da anilina apropriadamente substituída (II) pode ser diretamente efetuada por aminação redutiva da anilina primária (XXXII) com um equivalente carbonil tal como al-

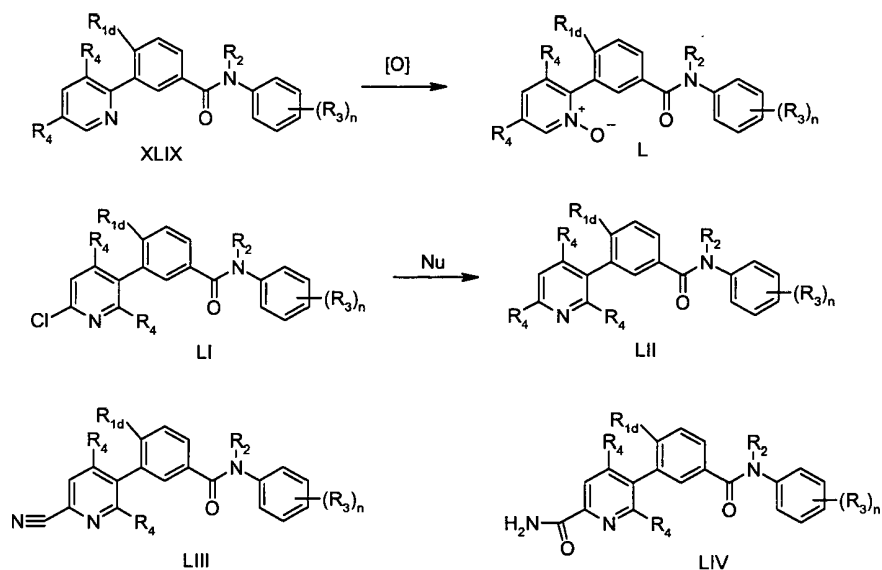
deído, cetona ou um cetál substituído, ou através de uma via com dois passos envolvendo a acilação direta. Neste caso, o intermediário (XXXIII, R é H, alquil ou alquil substituído) é reduzido, por exemplo, com hidreto de lítio e alumínio para gerar o produto desejado.

Esquema 13



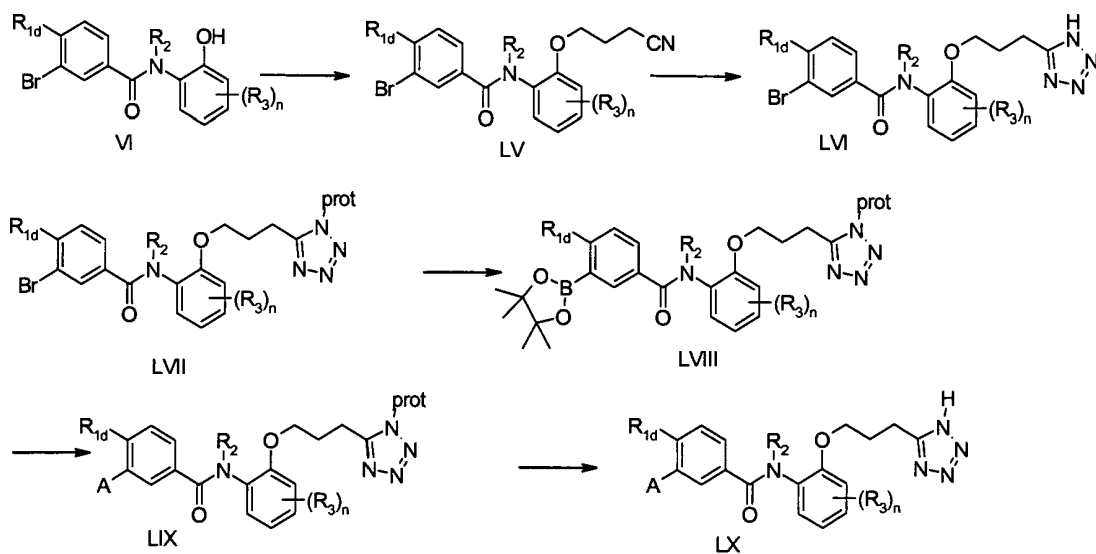
- 5 Ácido 4-substituído-2-flúor-3-nitrobenzóico (XLI) é convertido no cloreto de acila correspondente e é acoplado com uma anilina substituída (II) para formar a amida (XLII). Alternativamente, (XLII) pode ser preparado por uma reação de acoplamento de (XLI) com (II) na presença de um reagente ativador tal como HBTU. Quando o grupo R₂ de (II) é hidrogênio, uma N-alkilação adicional usando um haleto de alquila [R₂X (X=Br, I)] é efetuada sob condições tal como em DMF com uma base forte tal como hidreto de sódio. (XLII) é a seguir transformado no brometo (XLIII) pela redução inicial da função nitro, seguido por uma diazotação da anilina na presença de brometo de cobre (II). (XLV) pode ser preparado de várias formas incluindo a substituição do grupo flúor de (XLIII) pelo uso de um álcool apropriadamente substituído diretamente para inserir a cadeia lateral alquílica. Alternativamente, as substituições são efetuadas com metóxido de sódio para gerar o derivado metóxi. A desmetilação deste composto metóxi é geralmente efetuada com BVB₃ para facilitar a preparação do fenol, o qual pode ser subsequentemente alquilado com um brometo de alquila substituído (exemplificado por Br-alkil-R₅) para produzir o intermediário (XLV). Brometo (XLV) pode ser usado em uma reação catalisada por paládio (0) para produzir o éster borônico (XLVI). Sob as condições de Suzuki este éster poderia reagir com um haleto de arila ou heteroarila adequado para produzir (XLVII). Os compostos de estrutura geral (XLVII, R₅ é –COOR₆) podem ser convertido no (XLVIII) pela desproteção do éster sob condições ácidas ou básicas. Alternativamente, a oxidação do álcool correspondente (XLVII, R₂ é hidróxi) também pode produzir a estrutura (XLVIII). Em todos os casos, conforme necessário, o ácido poderia ser reconvertido em um éster adequado conforme anteriormente descrito.
- 10
- 15
- 20
- 25

Esquema 14



Quando A é uma piridina substituída, várias transformações sintéticas adicionais são possíveis e algumas são demonstradas aqui. A piridina substituída (XLIX) é por exemplo oxidada para produzir um N-óxido (L) como o produto. Adicionalmente, quando o anel piridina contém um ou mais halogênios tal como cloro em uma posição ativada (orto ou para ao nitrogênio da piridina), o halogênio em (LI) pode ser deslocado por um nucleófilo adequado para produzir o produto (LII). Tais nucleófilos são representados por mercaptanos ou heterociclos nucleofílicos tais como pirazol ou imidazol. Outros parceiros de substituição na piridina podem também ser modificados de acordo com os procedimentos gerais para a modificação dos grupos funcionais ligados aos anéis heteroaril ou aril. Isto é exemplificado na hidrólise descrita da nitrila (LIII), por meio da qual o tratamento dos compostos com esta estrutura geral com base aquosa fornece acesso para as amidas de estrutura geral (LIV).

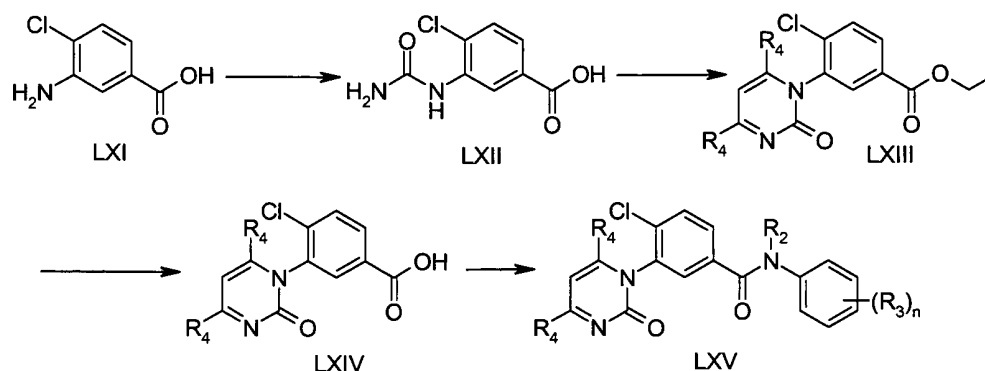
Esquema 15



O intermediário fenol (VI) é alquilado sob condições básicas para gerar a alquilnitrila (LV). Ester intermediário é acoplado com uma azida ativada para permitir a síntese do tetra-

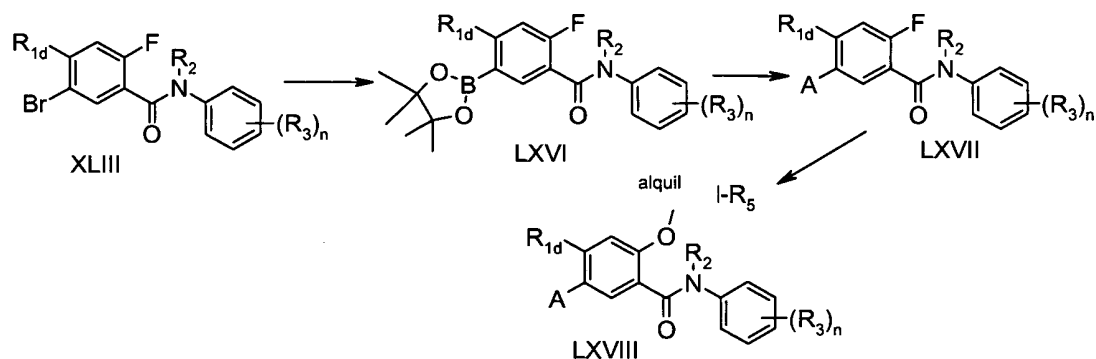
zol (LVI). Neste estágio a porção tetrazol é protegida pela reação com um haleto de alquila substituído adequado (tal como cloreto de trimetilsiletoximetila) possivelmente resultando em uma mistura de isômeros. O alquiltetrazol resultante (LVII) é a seguir convertido no éster borônico (LVIII) conforme descrito anteriormente antes da reação com um haleto de arila ou heteroarila adequado produzir o intermediário protegido (LIX). A desproteção subsequente dessa espécie produziu o tetrazol (LX).

Esquema 16



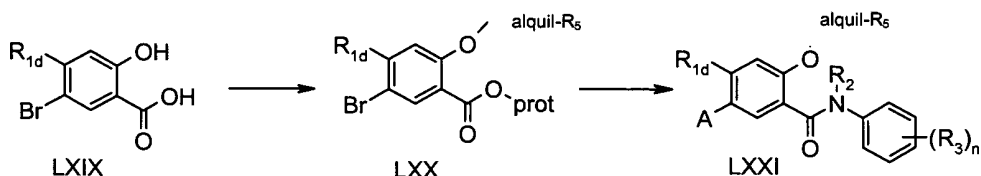
Ácido aminobenzóico (LXI) é convertido com uréia em ácido acético em elevada temperatura. A uréia resultante (LXII) é submetida a uma segunda condensação com uma 1,3-dicetona adequadamente substituída na presença de um ácido forte para produzir o éster arílico (LXIII). A remoção da função éster é efetuada através da hidrólise ácida para produzir o ácido (LXIV) o qual foi subsequentemente acoplado adequadamente nas anilina substituídas (II) para produzir as amins (LXV).

Esquema XVII



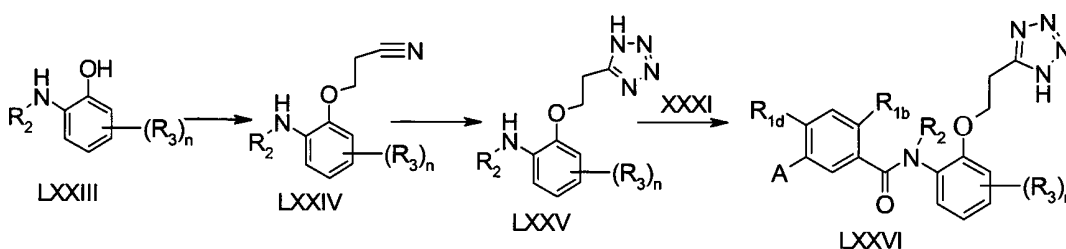
Como uma variação do Esquema 13, o brometo XLIII é convertido no éster boônico (LXVI) primeiramente, a seguir seguido pelo acoplamento de Suzuki para produzir LXVII. O fluoreto em LXVII é a seguir substituído com um álcool (R₅-alquil-OH) para produzir o composto final LXVIII. O grupo R₅ pode ser protegido durante a reação de substituição, desta forma uma desproteção pode ser necessária antes da estrutura final de LXVIII ser gerada.

Esquema 18



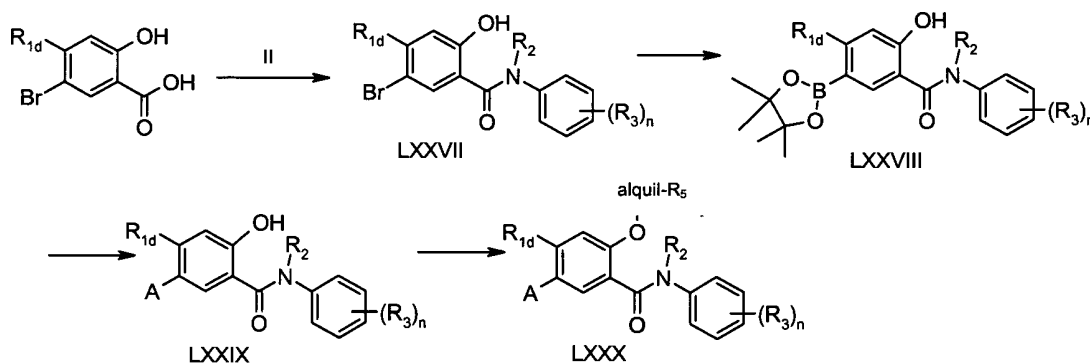
Alternativamente, o LXIX comercialmente disponível pode ser seletivamente alquilado ao fenol e os grupos ácidos para formar LXX. Depois da remoção do grupo protetina (prot), a amida pode ser formada para produzir LXXI. Durante este processo, o grupo funcional em R₅ pode ser protegido, e deste modo uma desproteção pode ser necessária.

5

Esquema 19

Como uma variação do Esquema 11, o aminofenol LXXIII reage com acrilonitrila para formar LXXIV o qual pode ser transformado no intermediário tetrazol LXXV. Subsequentemente, XXXI é ativado pela conversão deste no correspondente cloreto de acila o qual por sua vez reage com LXXV em uma solução aquosa para produzir o produto desejado LXXVI.

10

Esquema 20

Ácido 5-bromo-4-R_{1d}-2-hidroxi-benzóico é acoplado com uma anilina substituída (II) para formar a amida (LXXVII) na presença de P₂O₅. Alternativamente, (LXXVII) pode ser preparado por uma reação de acoplamento com (II) na presença de um reagente ativante tal como HBTU. Amida (LXXVII) pode ser usada em uma reação catalisada por paládio (0) para produzir o éster borônico (LXXVIII). Sob as reações de Suzuki este éster borônico poderia reagir com um haleto de arila ou heterorila adequado para produzir (LXXIX), o qual pode ser convertido em (LXXX) pela alquilação com haletos ou mesilatos de alquila ou por uma reação de Mitsunobu com alquil alcoois.

15

20

Os compostos da presente invenção podem ser geralmente utilizados como a forma de ácido livre ou de base livre. Alternativamente, os compostos dessa invenção podem ser

usados na forma de sais de adição de ácido ou base. Sais de adição de ácido dos compostos amino livres da presente invenção podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica, e podem ser formados a partir de ácidos orgânicos e inorgânicos os quais formam sais não-tóxicos. Ácidos orgânicos adequados incluem os ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanossulfônico, acético, trifluoracético, oxálico, propiônico, tartárico, salicílico, cítrico, glucônico, láctico, mandélico, cinâmico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutâmico, e benzenossulfônico. Ácidos inorgânicos adequados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico e nítrico. Sais de adição de base incluem aqueles que se formam com o ânion carboxilato e incluem sais formados com cátions orgânicos e inorgânicos tais como aqueles escolhidos dos metais alcalinos e alcalino-terrosos (por exemplo, lítio, sódio, potássio, magnésio, bário e cálcio), assim como o íon amônio e seus derivados substituídos (por exemplo, dibenzilamônio, benzilamônio, 2-hidroxiethylamônio e semelhantes). Deste modo, o termo "sal farmacologicamente aceitável" de estrutura (I) é tencionado a englobar toda e qualquer forma de sal aceitável.

Além disso, os promedicamentos também estão incluídos no contexto dessa invenção. Promedicamentos são quaisquer veículos covalentemente ligados que liberam um composto de estrutura (I) *in vivo* quando tal promedicamento é administrado a um paciente. Promedicamentos são geralmente preparados pela modificação dos grupos funcionais de modo tal que a modificação seja clivada, quer seja por manipulação rotineira ou *in vivo*, produzindo o composto de origem. Promedicamentos incluem, por exemplo, compostos dessa invenção em que grupos hidróxi, amina ou ácidos são ligados a qualquer grupo que, uma vez administrado a um paciente, clive para formar os grupos hidróxi, amina ou ácido. Deste modo, exemplos representativos de promedicamentos incluem (porém não estão limitados) a derivados de acetato, formiato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina dos compostos de estrutura (I). Além disso, no caso de um ácido carboxílico (-COOH), ésteres podem ser empregados, tais como ésteres metílicos, éster etílicos e semelhantes.

Em relação aos estereoisômeros, os compostos de estrutura (I) podem ter centros quirais e podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas e como enantiômeros ou diastereoisômeros individuais. Todas as tais formas isoméricas estão incluídas na presente invenção, incluindo suas misturas.

Os compostos da presente invenção podem existir em um contínuo de estados sólidos variando desde totalmente amorfos até totalmente cristalinos. Além disso, algumas das formas cristalinas dos compostos de estrutura (I) podem existir como polimorfos, os quais são incluídos na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos de estrutura (I) podem também formar solvatos com água ou outros solventes orgânicos. O termo solvato é usado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo um composto da presente invenção e um ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis. Tais

solvatos são semelhantemente incluídos dentro do escopo desta invenção.

A presente invenção também inclui todos os compostos isotopicamente marcados farmaceuticamente aceitáveis de estrutura (I), onde um ou mais átomos são substituídos por átomos com o mesmo número atômico, porém com diferente massa atômica. Exemplos incluem ^2H e ^3H para hidrogênio, ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C para carbono, ^{36}Cl para cloro, ^{18}F para flúor, ^{123}I e ^{125}I para iodo, ^{13}N e ^{15}N para nitrogênio e ^{35}S para enxofre.

Os compostos da presente invenção incluem os compostos de estrutura (I) conforme definido incluindo todos os polimorfos, promedicamentos, isômeros (incluindo óticos, geométrico e tautoméricos), sais, solvatos e isótopos seus.

A eficácia de um composto como antagonista do receptor de GnRH pode ser determinada por várias técnicas de ensaio. Técnicas de ensaio bem conhecidas na técnica incluem o uso de células pituitárias cultivadas para medir a atividade do GnRH (Vale et al., *Endocrinology* 91:562-572, 1972) e a medida da ligação do radioligante às membranas pituitárias de rato (Perrin et al., *Mol. Pharmacol.* 23:44-51, 1983) ou às membranas das células expressando receptores clonados conforme descrito abaixo. Outras técnicas de ensaio incluem (porém não estão limitadas) à medição do efeitos dos antagonistas do receptor GnRH na inibição do fluxo de cálcio estimulado por GnRH, modulação da hidrólise do fosfoinositol, ativação de ERK1/2, liberação de histamina pelos mastócitos e as concentrações circulantes das gonadotrofinas no animal castrado. Seguem as descrições dessas técnicas, a síntese do ligante radiomarcado, o uso de ligante radiomarcado em imunensaio e a medida da eficácia de um composto como antagonista do receptor de GnRH.

Clonagem e Expressão dos Receptores de GnRH

DNAcs dos receptores de GnRH de humano, macacos rhesus, coelhos, cachorros e ratos são clonados em pcDNA3.1 (+) (Invitrogen). As sequências completas de todos os receptores são confirmadas por sequenciamento de DNA. Células HEK 293, CHO, COS-7 ou de leucemia basofílica de ratos (RBL) são estavelmente transfectadas em receptores GnRH de humanos, clones de células individuais de elevada expressão ($B_{\text{max}} \geq 0,4 \text{ pMol/mg}$ de proteína de membrana) são isolados e mantidos em meio Eagles modificado da Dulbecco (DMEM) com os seguintes suplementos: HEPES 10 mM; L-glutamina 2 mM; Piruvato de sódio 1 mM; 50 U/mL de penicilina, 50 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomicina; 10% de soro bovino fetal termicamente inativado e 200 $\mu\text{g/mL}$ de geneticina (G-418-sulfato). Aminoácidos não-essenciais (0,1 mM) (Irvine Scientific; Santa Ana, CA) são incluídos no meio de células RBL.

Em geral, os ensaios de ligação de radioligante de peptídeo inicial são efetuados usando membranas de células RBL estavelmente transfectadas. Considera-se que os clones estáveis de RBL expressam de modo mais consistente altos níveis do receptor GnRH e são conseqüentemente usados para estudos de ligação subsequentes, assim como ensaios de fluxo de Ca^{2+} e de inositol fosfato. Células COS-7 transientemente transfectadas são u-

sadas para o preparo de membranas contendo receptores GnRH a partir de várias espécies (assim como aquelas de receptores mutantes para outros estudos) devido à conveniência para a rápida análise de receptores múltiplos. Células CHO estavelmente transfectadas são usadas para ensaios de estimulação de ERK1/2 devido às características de sinal/ruído superiores neste ensaio.

Preparação da membrana

Células HEK293 estavelmente transfectadas com o receptor do GnRH humano crescem por dois dias depois de atingir a confluência, a seguir são coletadas batendo os frascos de cultura de tecidos contra uma superfície fixa. As células são coletadas por centrifugação a 1000 g por 5 minutos. O péletes celulares são ressuspensos em sacarose 5% e homogeneizados usando um homogeneizador politron por dois passos de homogeneização de 15 segundos. Os homogenatos celulares são a seguir centrifugados por 5 minutos a 3000 g para remover os núcleos e o sobrenadante subsequentemente centrifugado por 30 minutos a 44.000 g para coletar a fração da membrana. O pélete da membrana é ressuspenso em tampão de ligação GnRH (HEPES 10 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM e BSA 0,1%) e as alíquotas são imediatamente congeladas de forma rápida em nitrogênio líquido e armazenadas a -80 °C. O conteúdo de proteína da suspensão de membranas é determinado usando o kit de ensaio de proteína Bio-Rad (Bio-Rad).

Células RBL estavelmente transfectadas com o receptor de GnRH humano crescem até 80% de confluência antes da coleta. As células são incubadas a 37 °C por 10 min em EDTA/PBS 0,5 mM (sem Ca^{2+} , Mg^{2+}) e são desalojadas da placa batendo suavemente nos frascos. As células são coletadas e peletizadas por centrifugação a 1000 g por 5 minutos. Os péletes celulares são ressuspensos em tampão (DPBS suplementado com MgCl_2 10 mM, EGTA 2 mM, pH 7,4) e a lise celular é efetuada usando pressão sobre as células e aplicando N_2 em uma pressão de 900 psi por 30 min a 4 °C. As células intactas e os grandes fragmentos foram removidos por centrifugação a 1200 g por 10 min a 4 °C. O sobrenadante da membrana celular é a seguir centrifugado a 45.000 g e o pélete de membrana resultante é ressuspenso em tampão de ensaio e homogeneizado em gelo usando um homogeneizador tecidual. As concentrações proteicas são determinadas usando o kit Coomassie Plus Protein Reagent. As membranas são alíquotadas e armazenadas a -80 °C até ficarem prontas para o uso.

As células CO-7 transientemente transfectadas com receptores GnRH de diferentes espécies (humano, macaco, cachorro, coelho, rato) ou receptores de GnRH mutantes são preparados por eletroporação de massa. As células COS-7 são obtidas a partir da American Type Culture Collection (Manassas, VA) e são mantidas em meio Eagle modificado da Dulbecco (DMEM) (MediaTech Inc., Herndon, VA) contendo soro bovino fetal 10%, HEPES 10 mM, L-glutamina 2 mM, piruvato de sódio 1 mM, penicilina 50 U/mL, estreptomicina 50

$\mu\text{g/mL}$. As células COS-7 são semeadas em placas de cultura de tecido de 500 cm^2 e crescem até a confluência antes da transfecção celular. 5×10^7 células são transfectadas com $50\ \mu\text{g}$ do constructo de DNA receptor de GnRH apropriado por eletroporação em BTX Electro-Cell ECM 600 (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) usando os seguintes parâmetros: $1000\ \mu\text{F}$ de capacitância, $48\ \Omega$ de resistência e $300\ \text{V/cm}$ de voltagem de carregamento. As células transfectadas são cultivadas por 36 – 48 h antes da preparação da membrana. As células COS-7 transientemente transfectadas são coletadas, lavadas e ressuspensas em tampão de membrana (HEPES $20\ \text{mM}$, pH 7,2, $\text{MgCl}_2\ 6\ \text{mM}$, EDTA $1\ \text{mM}$). As células são centrifugadas e os péletes celulares são ressuspensos em um pequeno volume de tampão de membrana. As células são lisadas por liberação de pressão seguido por incubação a $900\ \text{psi}$ por 30 minutos a $4\ ^\circ\text{C}$ em uma câmara de nitrogênio. O homogenato é centrifugado a $1000\ \text{g}$ por 10 minutos a $4\ ^\circ\text{C}$ para remover os núcleos e os fragmentos celulares.

As membranas são coletadas do sobrenadante por centrifugação a $44.000\ \text{g}$ por 45 minutos a $4\ ^\circ\text{C}$. As membranas são ressuspensas em tampão de membrana em uma concentração de $1\ \text{mg/mL}$, congeladas rapidamente em nitrogênio líquido e armazenadas a $-80\ ^\circ\text{C}$ até serem usadas.

Ensaio de Ligação de Radioligante

Ensaio de deslocamento de ligação e radioligante usando os radioligantes peptídicos em tampão contendo HEPES $10\ \text{mM}$, NaCl $150\ \text{mM}$ e BSA $0,1\%$, pH = 7,5. Os ensaios de ligação de radioligantes empregando o uso de $[^3\text{H}]\text{-1-(2,6-difluorbenzil)-3-}[(2\text{R})\text{-amino-2-fenotil}]\text{-5-(2-flúor-3-metoxifenil)-6-metiluracil}$ (aqui o grupo 3-metóxi é tritiado) são efetuados em tampão contendo Tris $50\ \text{mM}$, NaCl $150\ \text{mM}$, $\text{MgCl}_2\ 5\ \text{mM}$, saponina $0,01\%$ e EDTA $0,5\ \text{mM}$, pH = 7,5. Os ensaios de deslocamento de radioligante são efetuados pela incubação do radioligante ($[^{125}\text{I-Tyr}^5, \text{DLeu}^6, \text{NMeLeu}^7, \text{Pro}^9\text{-NET}]\text{GnRH}$ ($0,1\ \text{nM}$), $[\text{His}^5, ^{125}\text{I-DTyr}^6]\text{GnRH}$ ($0,2\ \text{nM}$) (31) ou $[^3\text{H}]\text{-1-(2,6-difluorbenzil)-3-}[(2\text{R})\text{-amino-2-fenotil}]\text{-5-(2-flúor-3-metoxifenil)-6-metiluracil}$ ($1\ \text{nM}$)), competidores não-marcados em concentrações variando de $0,3\ \mu\text{M}$ até $10\ \mu\text{M}$, e membranas por 2 h em temperatura ambiente (RT). de 10 a $20\ \mu\text{g}$ de proteínas/poço são usadas a partir de preparações de membrana para os receptores GnRH de humanos, macacos e coelhos. $5\ \mu\text{g/poço}$ e $60\ \mu\text{g/poço}$ de membranas são usados para os receptores de GnRH de rato e cachorro, respectivamente. Ensaio de ligação são efetuado ou em placas de filtração com 96 poços da Millipore GF/C (para ensaios de $[^{125}\text{I-Tyr}^5, \text{DLeu}^6, \text{NMeLeu}^7, \text{Pro}^9\text{-NET}]\text{GnRH}$), ou em placas de fraca ligação de 96 poço, as quais são subsequentemente filtradas em GF/C Unifilters. Os filtros são pré-tratados com PEI $0,5\%$ por 30 min antes do uso. As reações terminam por filtração a vácuo rápida, e os filtros são lavados duas vezes com $250\ \mu\text{L}$ de PBS gelado pH = 7,4 (Tween-20 $0,01\%$ é incluído no meio de lavagem para (radioligantes $[\text{His}^5, ^{125}\text{I-DTyr}^6]\text{GnRH}$ e $[^3\text{H}]\text{-1-(2,6-difluorbenzil)-3-}[(2\text{R})\text{-amino-2-fenotil}]\text{-5-(2-flúor-3-metoxifenil)-6-metiluracil}$). Os filtros são secos e os filtros

de Millipore são monitorados em relação à radioatividade usando um contador gama Cobra II (Perkin Elmer Life Sciences). Para ensaios filtrados em placas GF/C Unifilter, 50 µL de fluido de cintilação são adicionados a cada filtro, e a radioatividade é monitorada usando um Top-Count NXT. Para radioligantes iodados, o radioligante total é monitorado em um contador gama, e para o radioligante tritiado, o radioligante total é monitorado usando um contador de cintilação líquida Perkin Elmer 1600TR. O radioligante total ligado não excede 10% do radioligante total adicionado, um nível de depleção que não afeta apreciavelmente a medição de K_i . A ligação não-específica não excede 2% do radioligante total adicionado em qualquer um dos ensaios de deslocamento. A inibição da ligação do radioligante é ajustada para equações de ligação de competição de um sítio e de dois sítios e o melhor ajuste é determinado usando teste F. Para todos os experimentos de ligação por deslocamento um modelo de ligação de um sítio se ajustou melhor ($p < 0,05$). Os valores de K_i são calculados a partir dos valores de IC_{50} usando o método de Cheng e Prusoff (*Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973) e podem ser convertidos em um valor de pK_i (log negativo do valor de K_i).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + L / K_D}$$

onde L = radioligante e K_D = afinidade do radioligante pelo receptor. Os antagonistas do receptor de GnRH desta invenção têm um K_i de 10 µM ou menos. Em outras modalidades desta invenção, os antagonistas do receptor GnRH têm um K_i menor do que 1 µM, e em muitos exemplos têm um K_i menor do que 0,1 µM (isto é, 100 nM).

Compostos da presente invenção conforme demonstrado nos Exemplos 2 a 52 abaixo (não incluindo intermediários químicos) os quais foram testados em um ou mais dos ensaios de ligação do receptor humano de competição de peptídeo mostrados têm valores de K_i de 1 µM ou menos. Adicionalmente, os compostos a seguir da presente invenção, conforme demonstrado nos Exemplos 2 a 52 abaixo (não incluindo os intermediários químicos) os quais foram testados em um ou mais dos ensaios de ligação do receptor humano de competição de peptídeo mostrados têm valores de K_i de 100 nM ou menos, enquanto que os compostos sublinhados têm valores de K_i de 10 nM ou menos:

2-1, 2-2, 2-3, 2-6, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-13, 2-14, 2-15, 2-16, 2-18, 2-19, 2-21, 2-22, 2-24, 2-25, 2-26, 2-27, 2-29, 2-31, 2-33, 2-34, 2-35, 2-36, 2-37, 2-39, 2-42, 2-45, 2-46, 2-48, 2-49, 2-50, 2-53, 2-54, 2-55, 2-57, 2-58, 2-59, 2-60, 2-61, 2-62, 2-63, 2-64, 2-65, 2-66, 2-67, 2-68, 2-69, 2-70, 2-71, 2-72, 2-75, 2-76, 2-77, 2-79, 2-80, 2-81, 3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-18, 3-19, 3-22, 4-1, 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6, 6-1, 7-1, 8-7, 9-5, 10-1, 10-2, 11-1, 11-2, 11-3, 11-4, 11-5, 11-6, 11-7, 11-8, 13-3, 14-1, 14-2, 14-3, 14-4, 15-1, 16-1, 16-2, 17-2, 18-1, 19-1, 19-2, 19-3, 19-5, 19-6, 19-7, 19-8, 19-9, 19-10, 20-1, 20-2, 20-3, 21-1, 21-2, 21-3, 21-4, 21-5, 21-6, 21-7, 21-8, 22-1, 22-2, 22-3, 22-4, 22-6, 22-7, 22-8, 22-9, 22-10, 23-1, 24-2, 26-1, 27-1, 28-1,

30-2, 30-5, 30-7, 30-8, 30-9, 30-10, 30-11, 30-12, 30-13, 30-14, 30-15, 30-16, 30-17, 31-1,
33-1, 33-2, 33-3, 34-1, 34-2, 34-3, 34-4, 34-5, 34-6, 34-7, 34-8, 34-9, 34-10, 34-11, 34-12,
34-13, 34-15, 34-16, 34-17, 34-18, 34-19, 34-20, 34-23, 34-24, 34-25, 34-26, 35-1, 36-1, 36-
2, 37-1, 37-2, 37-3, 37-4, 38-1, 39-1, 39-2, 39-3, 39-4, 39-5, 39-6, 39-7, 39-8, 39-9, 39-10,
5 39-11, 39-12, 39-13, 39-14, 39-15, 39-16, 39-17, 39-18, 39-20, 39-21, 39-23, 40-1, 41-1, 42-
1, 42-2, 42-3, 42-4, 42-5, 42-6, 42-7, 42-8, 42-9, 42-10, 42-11, 42-12, 42-13, 42-14, 42-15,
42-16, 42-17, 42-18, 43-1, 44-1, 45-1, 46-1, 46-2, 46-3, 46-4, 47-1, 47-2, 47-3, 47-4, 47-5,
48-1, 48-2, 49-1, 49-2, 49-3, 49-4, 50-1, 50-2, 50-3, 51-1, 52-1, 53-1, 53-2.

Pérolas de visualização de poliestireno (OS) acoplado à aglutinina de gérmen de
10 trigo (WGA) (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) são usadas em nosso ensaio de pro-
ximidade de cintilação, permitindo a visualização da luz da placa total com um sistema de
visualização CCD, como o usado por Viewlux (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). A
integridade do receptor e do radiomarcador é monitorada por análise de cintilação medida
em cada ponto de tempo para assegurar um K_d consistente. Geralmente, o ensaio GnRH
15 SPA produziu dados de ligação confiáveis em até 16 h de incubação. A proporção de mem-
brana/pérola SPA ótima é determinada para cada preparação de membrana e é tipicamente
de 40 $\mu\text{g}/\text{membrana}/0,5$ mg de pérola por poço. Tipicamente, o instrumento é ajustado para
medir a luminescência por 300 seg usando um filtro de 613 nm para capturar a emissão alte-
rada para o vermelho das pérolas de visualização e programado para registrar em intervalos
20 de 60 min por 11 h.

As reações tipicamente consistem de 50 μL de concentrações de vários compostos
não-marcados; 50 μL de ligantes radiomarcados [^{125}I]-His⁵, D-Tyr⁶ GnRH (~300 pM, 2200
Ci/mmol; PerkinElmer Life Sciences); e 100 μL de pérolas de membrana/SPA adicionadas
sequencialmente em tampão de ensaio (HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, albumina de soro
25 bovino 0,1% [BSA; Fração V], pH 7,5) em placas de 96 poços de baixa ligação (Corning,
Palo Alto, CA). As frações da membrana celular foram preparadas conforme anteriormente
descrito e ressuspensas em tampão de ensaio.

Pérolas e membrana SPA (células de leucemia basofílica de rato [RBL] expressan-
do estavelmente o GnRH-R humano) são pré-incubadas por 2 h antes da adição do com-
30 posto e do radiomarcador. A reação completa é brevemente agitada e deixada repousar em
temperatura ambiente no instrumento Viewflux. A quantidade de radioligante ligado é deter-
minada nos intervalos de tempo indicados.

Um modelo de ligação de sítio único é aplicado para todos os experimentos de liga-
ção de deslocamento, conforme determinado por um teste F parcial ($p > 0,05$). Curvas de
35 dose-resposta para ambos os pontos de tempo de todos os compostos testados foram nor-
malizadas para zero e 100% de ligação específica, e os valores de K_i são calculados usan-
do a equação Cheng-Prusoff com um ajuste dose-resposta sigmoidal usando o software

Prism 4.0 (GraphPad software, São Diego, CA) usando valores de Kd de 0,2 nM para [¹²⁵I]-His⁵, D-Tyr⁶ GnRH, conforme determinado a partir dos experimentos de ligação e saturação. A inclinação para todas as curvas variam rotineiramente de -0,8 a -1,1.

Experimentos de associação de radioligantes para estimar a afinidade dos compostos da presente invenção podem ser iniciados pela adição de membranas celulares aos poços contendo uma quantidade apropriada de um elemento radiomarcado, na ausência e presença de uma faixa de concentrações do composto (Sullivan et al., *Biochemical Pharmacology*, 72, 2006, 838-849). Todos os tampões são pré-aquecidos até 37 °C antes do início do experimento, e as placas de ensaio são mantidas nesta temperatura por todo o experimento. A mistura do ensaio (volume total de 200 µL) é incubada a 37 °C por 12 min até 3 h (15 pontos de tempo), e o ensaio é finalizado por rápida filtração a vácuo através de um coletor celular (UniFilter-96 Filtermate; Packard, PerkinElmer Life Sciences) em placa de filtro Unifilter GF/B pré-aquecida com polietilenimina 0,5% em água destilada por 30 min. Depois da filtração, as membranas são lavadas duas vezes com 400 µL de tampão de lavagem (salina tamponada com fosfato da Dulbecco, Tween-20 0,01%, pH 7,5). As placas de filtro são secas, 50 µL de fluido de cintilação são adicionados (Microscint 20; PerkinElmer Life Sciences), e a placa é monitorada para radioatividade usando um TopCount NXT com 30% de eficiência (PerkinElmer Life Sciences). A quantidade total de radioligante adicionada ao ensaio é medida usando um contador de cintilação líquida 1600TR (PerkinElmer Life Sciences) com eficiência de 47%. As análises são efetuadas usando o software Prism 4.1 (GraphPad Software, São Diego, CA).

Medição do fluxo de Ca²⁺

Para determinar a inibição do fluxo de cálcio estimulado por GnRH em células expressando o receptor GnRH humano, uma placa de 96 poços é semeada com células RBL estavelmente transfectadas com o receptor de GnRH humano em uma densidade de 50.000 células/poço e deixada ligar de um dia para o outro. As células foram carregadas por 1 hora a 37 °C no seguinte meio: DMEM com MEPES 20 mM, FBS 20 mM, Fluo-4 2 µM, ácido plúrico 0,02% e probenecida 2,5 mM. As células são lavadas 4 vezes com tampão de lavagem (sal balanceado de Hanks, HEPES 20 mM, probenecida 2,5 mM) depois do carregamento deixando 150 µL no poço depois da última lavagem. GnRH é diluído em BSA 0,1% contendo tampão FLIPR (sal balanceado de Hanks, HEPES 20 mM) até uma concentração de 20 nM e dispensado em uma placa com 96 poços de fraca ligação com proteína. Várias concentrações dos antagonistas são preparadas em tampão BSA/FLIPR 0,1% em uma terceira placa com 96 poços. Placas contendo células, agonista e antagonista são carregadas em um leitor de placa de visualização fluorimétrica (FLIPR) (Molecular Devices, sistema FLIPR384, Sunnyvale, CA) para manuseio líquido e medições de fluorescência de acordo com as instruções do fabricante. O instrumento é programado de modo que o antagonista

(50 μ L em várias concentrações) é adicionado às placas celulares e pré-incubado por 1 minuto antes da adição do agonista (50 μ L, ou 4 nM de concentração final de GnRH).

Medição da produção de [3 H]IP

O procedimento é modificado dos protocolos publicados (Zhou et al., *J Biol Chem* 5 270:18853-7). Resumidamente, as células RBL estavelmente transfectada com receptores de GnRH humano são semeadas em placas de 24 poço em uma densidade de 200.000 células/poço por 24 horas. As células são lavadas uma vez com meio sem inositol contendo 10% de FBS dialisado e a seguir marcadas com 1 μ Ci/mL de [3 H]inositol. Depois de 20 – 24 horas, as células são lavadas com tampão (NaCl 140mM, KCl 4mM, Hepes 20mM, glicose 10 8,3mM, MgCl₂ 1mM, CaCl₂ 1mM e BSA 0,1%) e tratadas com peptídeo GnRH nativo no mesmo tampão com ou sem várias concentrações do antagonista e LiCl 10 mL por 1 hora a 37 °C. As células são extraídas com ácido fórmico 10 mM a 4 °C por 30 min e carregadas na coluna Dowex AG1-X8, lavadas e eluídas com formato de amônio 1 mM e ácido fórmico 0,1 M. O eluato é contado em um contador de cintilação. Dados do ensaio de hidrólise PI são 15 marcados usando a regressão dos mínimos quadrados não-linear pelo programa Prism (GraphPad Software, São Diego, CA), do qual a proporção e dose também é calculada. A curva linear Schild é gerada a partir das proporções de dose obtidas em quatro experimentos independentes por regressão linear, o intercepto X é usado para determinar a afinidade do antagonista.

20 Ativação de ERK1/2

Células CHO expressando de modo estável o receptor GnRH são privadas de soro por 1 hora, incubadas por 5 min com várias doses de antagonista e estimuladas com GnRH 1 nM por 5 min a 37 °C. As células são lavadas uma vez com PBS e coletadas diretamente em tampão de amostra 2 x SDS. Os extratos celulares são submetidos ao ultra-som, aquecidos a 55 °C por 5 min e submetidos à SDS-PAGE. AS proteínas separadas são transferidas em membranas de nitrocelulose. A forma fosforilada ativada de ERK1/2 é detectada 25 usando um anticorpo anti-fosfoMAPK p42/44 (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) diluído a 1:3000 em leite seco desnatado 1% em TBST (Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 137 mM, Tween20 0,1%). ERK1/2 total é detectada com o anticorpo anti-ERK2 (K23, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA). A detecção de quimiluminescência é efetuada com o reagente SuperSignal West Pico (Pierce, Rockford, IL) e quantificado no sistema de visualização VersaDoc3000 (Bio-Rad). Os dados de dose-resposta são colocados em um gráfico e analisados com o software GraphPad Prism.

35 Liberação de Histamina

Células de mastócitos peritoneais de rato são obtidas de acordo com as diretrizes NIH atuais para uso humano e ético de animais de laboratório e animais selvagens, e sob o protocolo aprovado por IACUC. Este método foi previamente descrito para a avaliação da

liberação de histamina em mastócitos pelos antagonistas GnRH peptídicos (Sundaram et al., *Agents Actions* 25:307-13). Resumidamente, seis ratos Sprague Dawley machos de 240 a 300 g são sacrificados por asfixia com CO₂ e 40 mL de tampão PIPES frio (PIPES 25 mM, NaCl 110 mM, KCl 5 mM, glicose 1 mg/mL, BSA 1 mg/mL e heparina 20 U/mL, pH 7,4) são injetados na cavidade peritoneal e o abdômen foi massageado suavemente. A lavagem peritoneal é recuperada e armazenada em gelo. As células da lavagem peritoneal são lavadas três vezes com tampão PPES 5 mM, reunidas e purificadas em um gradiente Percoll (Wells e Mann, *Biochem Pharmacol* 32:837-42). Para os ensaios de estimulação, aproximadamente 2 x 10⁵ células em tampão PIPES 300 µL são colocadas em 1,5 em um tubo eppendorf e o composto de teste (100 µL) é adicionado à suspensão celular. Os tubos são incubados a 37 °C por 15 min e a reação é interrompida com 600 µL de tampão PIPES gelado. Depois da centrifugação a 4 °C, o nível de histamina no sobrenadante é determinado pelo kit histamina EIA de SPI-BIO (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) seguindo as instruções do fabricante.

Supressão de LH em macacos castrados

Este estudo em macacos é efetuado de acordo com as diretrizes NIH atuais para o uso humano e ético de animais de laboratório e animais selvagens, e sob o protocolo aprovado por IACUC. A orquiectomia completa (ambos os testes) é efetuada aproximadamente 4 semanas antes da primeira dose em macacos cinomólogos machos de 3,7 a 6,5 anos de idade (3,7 a 4,8 Kg). A maturidade sexual é verificada pelo volume testicular e os níveis de testosterona antes da cirurgia. Amostras de sangue são coletadas semanalmente durante o período de recuperação pós-cirurgia de 4 semanas para medição de testosterona, FSH e LH para verificar o aumento nas gonadotrofinas. O antagonista é administrado no estômago por alimentação forçada nasogástrica ou por infusão i.v. (durante ~15 minutos). Amostras de sangue são coletadas antes de e depois de cada dose para análise das concentrações de antagonista plasmática e LH do soro. Para a dose de infusão intravenosa, amostras são coletadas em 0,25, 0,33, 0,5, 1, 1,5, 4, 8 e 24 horas depois do início da infusão. As amostras são coletadas 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8 e 24 horas pós-dose para as doses orais. As concentrações de LH bioativo nas amostras de soro são medidas no Centro de Primatas Regional de Oregon (Beaverton, OR) ou no Centro de Pesquisa de Primatas de Yerkes na Universidade Emory usando um bioensaio de células Leydig anteriormente reportado, o qual detecta quantidades tão pequenas quanto 3 ng de LH/mL usando LH RP-1 cinomólogo como a preparação de referência (Ellenwood and Resko, *Endocrinology* 107:902-7).

Conforme mencionado acima, os antagonistas do receptor GnRH desta invenção podem ter utilidade em uma ampla faixa de aplicações terapêuticas e podem ser usados para tratar uma variedade de condições relacionadas com o hormônio sexual tanto em homens quanto em mulheres, assim como em mamíferos em geral. Por exemplo, tais aplica-

ções incluem endometriose, fibróides uterinas, doença do ovário policístico, dismenorréia, dispareúnia, menorragia, dor pélvica não-menstrual, ternura pélvica, endureção, distúrbios gerais do ciclo menstrual, falência ovariana prematura devido à quimioterapia ou menopausa precoce, hirsutismo, puberdade precoce, neoplasia dependente do esteróide da gônada, tais como cânceres da próstata, mama e ovário, adenomas pituitários gonadotróficos, adenomiose, apnéia do sono, síndrome do intestino irritável, síndrome pré-menstrual, hipertrofia prostática benigna, sintomas do trato urinário inferior (LUTS), contracepção e infertilidade (por exemplo, terapia reprodutiva assistida tal como fertilização *in vitro*). Os compostos desta invenção também podem ser úteis como adjuvantes ao tratamento de deficiência do hormônio de crescimento e estatura baixa, e para o tratamento de eritematose do lúpus sistêmico.

Além disso, os compostos também podem ser úteis juntamente com os andrógenos, estrógenos, progesteronas, antiestrógenos, antiprogestógenos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II, inibidores da renina, bisfosfonatos e outros agentes para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios de cálcio, fosfato e metabolismo ósseo, inibidores da aromatase, analgésicos tais como fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), outros inibidores da COX e agentes anti-NGF.

Em outra modalidade da invenção, composições farmacêuticas contendo um ou mais antagonistas do receptor GnRH são reveladas. Para os propósitos de administração, os compostos da presente invenção podem ser formulados como composições farmacêuticas. Composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um antagonista do receptor de GnRH da presente invenção e um veículo e/ou diluente farmacêuticamente aceitável. O antagonista do receptor de GnRH está presente na composição em uma quantidade tal que seja eficaz para tratar um distúrbio particular – isto é, em uma quantidade suficiente para obter a atividade antagonista do receptor de GnRH, e preferivelmente com toxicidade aceitável para o paciente. Concentrações e dosagens apropriadas podem ser prontamente determinadas por uma pessoa versada na técnica.

Veículos e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis são familiares para as pessoas versadas na técnica. Para composições formuladas como soluções líquidas, veículos e/ou diluentes aceitáveis incluem salina e água estéril, e podem incluir opcionalmente antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e outros aditivos comuns. As composições também podem ser formuladas como pílulas, cápsulas, grânulos ou comprimidos os quais contêm, além de um antagonista do receptor de GnRH, diluentes, dispersantes e agentes ativos de superfície, ligantes, e lubrificantes. Uma pessoa versada na técnica pode ainda formular o antagonista do receptor de GnRH de uma forma apropriada, e de acordo com as práticas aceitáveis, tais como aquelas reveladas em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método para tratar condições relacionadas com o hormônio sexual conforme discutido acima. Tais métodos incluem a administração de um composto da presente invenção a um animal de sangue quente em uma quantidade suficiente para tratar a condição. Neste contexto, "tratar" inclui administração profilática. Tais métodos incluem a administração sistêmica de um antagonista do receptor GnRH desta invenção, preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica conforme discutido acima. Conforme aqui utilizado, administração sistêmica inclui métodos orais e parenterais de administração.

Para administração oral, composições farmacêuticas adequadas dos antagonistas do receptor GnRH incluem pós, grânulos, pílulas, comprimidos, pastilhas, gomas, géis e cápsulas, assim como líquidos, xaropes, suspensões, elixires e emulsões. Os compostos da invenção também podem ser usados em formas de dissolução rápida e de desintegração rápida. Essas composições também podem incluir antioxidantes, flavorizantes, conservantes, agentes de suspensão, espessantes e emulsificantes, corantes, flavorizantes e outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis. Formulações para administração oral podem ser formuladas para serem de liberação imediata ou liberação modificada, onde liberação modificada inclui liberação retardada, sustentada, pulsada, controlada, almejada e programada.

Para administração parenteral, os compostos da presente invenção são administrados diretamente na corrente sanguínea, no músculo ou em um órgão interno através de injeção ou infusão intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutânea ou de outro tipo. Formulações parentrais podem ser preparadas em soluções de injeção aquosa as quais podem conter, além do antagonista receptor de GnRH, tampões, antioxidantes, bacteriostáticos, sais, carboidratos e outros aditivos comumente empregados em tais soluções. Administrações parenterais podem ser de liberação imediata ou de liberação modificada (tais como por depósito injetado ou implantado).

Os compostos da invenção também podem ser administrados topicamente, (intra)dermicamente ou transdermicamente na pele ou mucosa. Formulações típicas incluem géis, hidrogéis loções, soluções, cremes, unguentos, curativos, espumas, emplastos de pele, wafers, implantes e microemulsões. Compostos da presente invenção também podem ser administrados através de administração intranasal ou inalação, tal como com um pó seco, um spray de aerossol ou como gotas. Vias adicionais de administração para os compostos da presente invenção incluem a intravaginal e retal (através de um supositório, pessário ou enema) e a ocular e aural.

Para administração a um paciente (ou indivíduo) humano, a dose diária total dos compostos da presente invenção podem estar na faixa de 1 a 500 mg, tipicamente de 5 a 300 mg, mais tipicamente de 25 a 250 mg, dependendo obviamente de vários fatores incluindo idade, sexo e peso de um indivíduo e também do modo de administração. A dose diária

total pode ser administrada individualmente ou em doses divididas.

Os exemplos a seguir são fornecidos para fins de ilustração, e não de limitação. Em resumo, o antagonistas do receptor de GnRH desta invenção podem ser avaliados pelos métodos gerais revelados acima, enquanto que os Exemplos a seguir revelam a síntese dos compostos representativos desta invenção.

Exemplos

Método por HPLC para análise de amostras

Tempo de retenção, t_R , em minutos

Método 1: Coluna: Synergi 4 μ , Max-RP 80A, 50 x 2 mm; Gradientes: de 95% de H₂O + 0,025% de TFA/MeCN até 95% de MeCN + 0,025% de TFA/H₂O durante 3 min;
Taxa de fluxo: 1 mL/min; UV: 222 e 254 nM.

Método 2: Coluna: Synergi 4 μ , Max-RP 80A, 50 x 2 mm; Gradientes: de 95% de H₂O + 0,025% de TFA/MeCN até 95% de MeCN + 0,025% de TFA/H₂O durante 13 min;
Taxa de fluxo: 1 mL/min; UV: 222 e 254 nM;

Método 3: Coluna: Phenomenex 5 μ , Gemini C18 110A, 150 x 4,6 mm
Gradientes: de 95% de H₂O + 0,04% de NH₄OH até 90% de MeCN + 0,04% de NH₄OH durante 9,86 min.

Taxa de fluxo: 2,5 mL/min. UV: 222 e 254 nM

Método 4: Coluna: Phenomenex 4 μ , RP 80A, 50 x 2 mm

Gradientes: de 95% [H₂O + NH₄CHO 10mM]; 5% [25% de MeCN em MeOH] até 5% [H₂O + NH₄CHO 10mM] durante 6,43 min.

Taxa de fluxo: 1 mL/min. UV 222 e 254 nM.

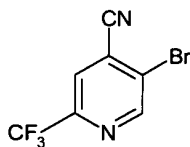
Método 5: Coluna: Waters Xterra RP, 250 x 3 mm

Gradientes: de 90% [H₂O + TFA 0,025%] até 95% [MeCN + TFA 0,025%] durante 46 min.

Taxa de fluxo: 0,8 mL/min. UV: 222 e 254 nM.

Exemplo 1

5-bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila



Passo 1A: Ácido 5-bromo-2-trifluormetilisonicotínico

Em um frasco de fundo redondo de 100 mL equipado com um septo de borracha e entrada de nitrogênio foram carregados 5 g (22,1 mmol) de 5-bromo-2-trifluormetilpiridina. O sólido foi carregado com 30 mL de THF anidro sob atmosfera de nitrogênio. Depois de a solução se tornar homogênea, ela foi esfriada com banho de gelo/acetona a -78 °C. Em um frasco de fundo redondo de 100 mL equipado com um septo de borracha e entrada de nitro-

gênio foi carregado 3,4 mL (24,2 mL, 1,1 eq) de diisopropilamina anidra. À solução foram carregados 16,9 mL de THF anidro, colocados sob uma atmosfera de nitrogênio e esfriados com banho de gelo. À esta solução foram cuidadosamente adicionados 9,7 mL (24,3 mmol, 1,1 eq) de n-butil-lítio 2,5 M em hexanos. A solução LDA amarelo clara foi esfriada com ba-
5 nho de gelo/acetona a -78 °C. Um frasco em forma de pêra de 100 mL equipado com septo de borracha, entrada de nitrogênio, barra de agitação e termoacoplador e agulha de tudo de cabeça dupla foi colocado sob atmosfera de nitrogênio e esfriado com banho de ge-
lo; acetona a -78 °C. A um frasco de fundo redondo de 250 mL equipado com um septo de
borracha, entrada de CO₂, saída de agulha e barra de agitação foram carregados 30 ml de
10 THF anidro. A solução foi esfriada com banho de gelo/acetona a -78 °C e CO₂ anidro borbu-
lhado pela solução durante 10 minutos.

Ao frasco de 100 mL vazio foram carregados 5 mL de solução de LDA. A isto foram carregados 5 mL da solução de 5-bromo-2-trifluormetilpiridina em uma taxa tal para manter a temperatura da solução < -60 °C. Na adição, a mistura foi agitada por 1 minuto e a seguir
15 transferida com uma cânula sob pressão de nitrogênio positiva à solução saturada com CO₂. Isto produziu uma solução marrom claro. O processo foi repetido até que todos os materiais de partida fossem transferidos para a solução de CO₂. A solução de CO₂ foi deixada sob agitação com banho e gelo seco/acetona a -78 °C por 1 hora. O banho de esfriamento foi removido e a solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente.

20 À mistura reacional foram cuidadosamente adicionados 150 mL de solução de cloreto de amônio saturada. A mistura foi transferida para um funil de separação de 500 mL. A fase aquosa inferior foi separada e a fase orgânica foi extraída com 100 mL de solução de hidróxido de sódio 1 N. As fases aquosas combinadas foram extraídas com 100 mL de MTBE. A fase aquosa foi acidificada até ~ pH 1 com ácido clorídrico concentrado. A mistura
25 aquosa turva foi extraída duas vezes com 200 mL de MTBE. As fases orgânicas combina-
das foram lavadas uma vez com 100 mL de salmoura, secas em sulfato de magnésio, filtra-
das e concentradas *in vacuo* para produzir ácido 5-bromo-2-trifluormetilisonicotínico (4,7 g)
como um sólido branco-sujo com rendimento de 78%.

Passo 1B: 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinamida:

30 A um frasco de fundo redondo equipado com uma barra de agitação, condensador e entrada de nitrogênio foram carregados 38,9 g (144 mmol) de ácido 5-bromo-2-trifluormetilisonicotínico. Ao sólido foram carregados 250 mL de diclorometano anidro segui-
do por 13,2 mL (151 mmol, 1,05 eq) de cloreto de oxalila. À esta mistura foi adicionado 0,5 mL de dimetilformamida anidra e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A
35 reação foi completada e evidenciada por HPLC (supressão com metanol da alíquota). O solvente foi removido *in vacuo* produzindo um óleo âmbar.

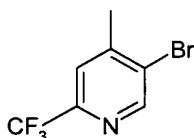
A um frasco erlenmeyer de 1 L equipado com uma barra de agitação em banho de

gelo foram carregados 500 mL de hidróxido de amônio aquoso. À solução esfriada foi adicionado gota a gota cloreto de ácido bruto. O resíduo foi transferido com uma pequena quantidade de acetonitrila. A mistura foi agitada por 20 minutos depois da adição. O precipitado resultante foi coletado por filtração e lavado com água. A massa filtrada foi seca *in vacuo* a 45 °C produzindo 31,8 g de 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinamida como um sólido branco sujo com rendimento de 82%. O composto também pode ser purificado usando uma pasta de éter e coletando o sólido.

Passo 1C: 5-Bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila

A um frasco de fundo redondo de 100 mL equipado com barra de agitação condensador e entrada de nitrogênio foram carregados 5,2 g (19,3 mmol) de 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinamida. O sólido foi diluído com 12 mL de oxicloreto de fósforo. A mistura foi aquecida a 70 °C por 3 h. A mistura foi esfriada até temperatura ambiente e vertida em gelo. A mistura foi neutralizada com a adição cuidadosa de 50% de hidróxido de sódio. O sólido branco sujo resultante foi coletado por filtração, lavado com água e seco *in vacuo* a 50 °C por 18h. Isto produziu 4,5 g de 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila 1-1 como um sólido branco-sujo com 94% de rendimento. RMN ¹H (CDCl₃), δ, 9,03 (s,1H), 7,91(s, 1H).

5-bromo-4-metil-2-(trifluormetil)piridina



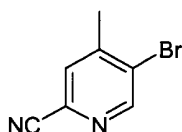
Passo 1E: 5-bromo-4-metil-2-(trifluormetil)piridina

Em um frasco de fundo redondo com 3 gargalos de 250 mL ajustado com uma barra de agitação, termômetro e esguichado com nitrogênio, THF anidro foi colocado (16 mL, Aldrich, sem inibidor) seguido por N,N-diisopropilamina (0,895 g, 8,85 mmol, Aldrich, redistilado e com 99,95% de pureza). Depois de esfriar a solução agitada até -70 °C, n-butil-lítio (3,54 mL de uma solução 2,5 M em hexanos, 8,85 mmol) foi adicionado gota a gota, mantendo a temperatura reacional menor do que -60 °C. A solução resultante foi agitada a -70 °C por mais 10 min, a seguir aquecida até -20 °C antes do esfriamento imediato até -90 °C. Uma solução de 5-bromo-2-(trifluormetil)piridina (2 g, 8,85 mmol) em THF anidro (8 mL, Aldrich, sem inibidor) foi adicionada gota a gota, mantendo a temperatura reacional menor do que -85 °C. A solução laranja resultante foi agitada a -90 °C por 40 min.

Em um frasco de fundo redondo com 3 gargalos de 250 mL separado ajustado com uma barra de agitação, termômetro e esguichado com nitrogênio, THF anidro foi colocado (5 mL, Aldrich, sem inibidor) seguido por iodeto de metila (5 mL, 80 mmol). A solução foi esfriada até -90 °C. A isto foi adicionada (através de uma cânula) a solução de piridina litiada pré-formada, controlando a taxa de modo a manter a temperatura reacional do frasco receptor inferior a -80 °C. A solução escura resultante foi agitada a -90 °C por mais 15 min

(LCMS indicou o completamento da reação). A reação foi interrompida com solução de NH_4Cl aquoso saturada (50 mL) e a seguir deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente. Os orgânicos foram extraídos com EtOAc (2 x 50 mL), a seguir as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL), a seguir saloura (50 mL), separadas, secas em MgSO_4 e a seguir filtradas. A concentração *in vacuo* produziu 1,68 g de um óleo marrom o qual foi purificado por destilação a vácuo de via curta (45 – 46 °C, ca. 5 mm Hg) para produzir 5-bromo-4-metil-2-(trifluormetil)piridina 1-2 (0,289 g, 14%) como um óleo amarelo (> de 97% de pureza). MS ($\text{M} + \text{H}^+$): 241,8, $t_R = 2,458$ min (método 1); RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,74 (1H, s), 7,56 (1H, s), 2,50 (3H, s).

10 5-Bromo-2-ciano-4-metilpiridina



Passo 1F: 2,5-dibromo -4-metilpiridina

2-amino-5-bromo-4-metilpiridina (2,0 g, 10,7 mmol) foi dissolvida em HBr 48% aquoso (14 mL, 123 mmol) e esfriado até 2 °C em um banho de gelo e sal. Bromo (1,65 mL, 32,1 mmol) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura interna menor do que 2 °C. Uma solução de nitrito de sódio (3,69 g, 53,5 mmol) em água (5 mL) foi adicionada mantendo a temperatura interna abaixo de 5 °C e agitada por 1 h entre 0 °C e 5 °C. O pH foi ajustado para ~ 13 pela lenta adição com esfriamento de NaOH 50% (aq). Depois do aquecimento até r.t., a reação foi extraída com éter, os orgânicos foram secos em MgSO_4 e concentrados para produzir um óleo marrom. Cromatografia flash em sílica gel eluindo com éter 5%/hexano forneceu o produto como um sólido branco (1,83 g, 7,29 mmol, 68%). MS [$\text{M} + \text{H}^+$]: 251,9; $t_R = 2,3$ min (método 1).

Passo 1G: Amida do ácido (5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-N-t-butilico

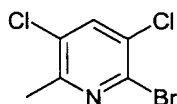
2,5-dibromo-4-metilpiridina (1,83 g, 7,29 mmol) foi dissolvida em tolueno (100 mL), esfriada até -78 °C e uma solução de nBuLi (4,4 mL, 8, mmol), 2,0 M em pentano) foi adicionada gota a gota e agitada a -78 °C por 2 h. Uma solução de tBuNCO (1,1 mL, 9,5 mmol) em tolueno (3 mL) foi adicionada gota a gota e agitada por 1 h a -78 °C, a seguir aquecida a -10 °C e suprimida pela adição de NH_4Cl (aq). Depois do aquecimento até r.t., a reação foi extraída com éter e os orgânicos foram secos em Na_2SO_4 e concentrados. O produto foi usado sem purificação adicional. MS [$\text{M} + \text{H}^+$]: 271,0; $t_R = 2,44$ min (método 1).

30 Passo 1H: 5-Bromo-2-ciano-4-metilpiridina

Este material foi dissolvido em tolueno (10 mL). POCl_3 (10 mL) foi adicionado e a solução foi submetida ao refluxo por 5 h. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, os solventes foram removidos *in vacuo*, a reação foi alcalinizada pela adição de NaOH 2 M (aq) e extraída com éter. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco em MgSO_4 e concen-

trado. Cromatografia em sílica gel eluindo com EtOAc 20%/hexano produziu 5-bromo-2-ciano-4-metilpiridina 1-3 como um sólido cristalino branco-sujo (920 mg, 4,7 mmol, 64% em 2 passos). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 8,73 (1H, s), 7,56 (1H, s), 2,46 (3H, s). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196,8.0; $t_{\text{R}} = 2,04$ min (método 1).

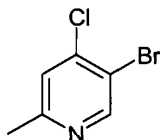
5 2-bromo-3,5-dicloro-6-metilpiridina



Passo 1I: 2-bromo-3,5-dicloro-6-metilpiridina

2-amino-3,5-dicloro-6-metilpiridina (3,54 g, 20 mmol) foi suspensa em solução de HBr 48% aquosa em temperatura ambiente e a mistura foi esfriada até -20 °C. Esta suspensão foi mantida a -20 °C enquanto bromo (2,87 mL, 56 mmol) foi adicionado gota a gota. A pasta resultante foi agitada por 30 minutos nesta temperatura antes da adição gota a gota de uma solução esfriada de nitrito de sódio (3,59 g, 52 mmol) em água (5 mL). Neste ponto, a mistura reacional foi deixada aquecer até temperatura ambiente. Depois de agitar por mais 60 minutos, a mistura foi novamente esfriada até -20 °C e tratada com uma solução de hidróxido de sódio (16 g, 0,4 mol) em água (20 mL). Esta mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com água e a seguir com solução de salmoura. A solução orgânica foi seca em MgSO_4 , filtrada e o resíduo obtido a partir da evaporação do solvente foi purificado usando cromatografia em sílica gel [eluente: acetato de etila 10% em hexano]. 2-bromo-3,5-dicloro-6-metilpiridina 1-4 (2,14 g, 45%) foi obtida como um sólido.

5-bromo-4-cloro-2-metilpiridina



20 Passo 1J: Óxido de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina

Uma mistura de 5-bromo-2-metilpiridina (10,0 g, 58,0 mmol), peróxido de hidrogênio (28 mL, 30% em água) em ácido acético (28 mL) foi aquecida até 90 °C por 2 dias, a seguir mais peróxido de hidrogênio (14 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida por mais 1 dia. Ao esfriar a temperatura ambiente, ela foi extraída com CHCl_3 três vezes. A solução orgânica foi a seguir seca em MgSO_4 e concentrada para produzir o óxido de piridina bruto. MS: 187,7 $(\text{M}+\text{H})^+$; $t_{\text{R}} = 2,22$ min (método 1).

O óxido de piridina acima foi adicionado em uma mistura de HNO_3 (18 mL) e H_2SO_4 (16 mL) a 0 °C. A mistura foi a seguir aquecida até 90 °C por 48 horas, deixada esfriar até a temperatura ambiente e vertida em água gelada resultando em precipitação. O sólido foi filtrado e seco para produzir óxido de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina (7,32 g). MS: 232,7 $(\text{M}+\text{H})^+$; $t_{\text{R}} = 1,94$ min (método 1).

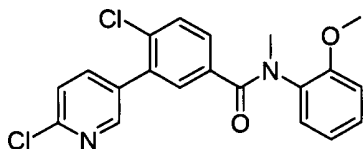
Passo 1K: 5-bromo-4-cloro-2-metilpiridina

Óxido de 5-bromo-2-metil-4-nitropiridina (7,0 g, 30 mmol) foi submetido a refluxo em HCl conc. (80 mL) por 16 h. A mistura foi deixada esfriar até temperatura ambiente, parcialmente concentrada e a seguir neutralizada por NaOH (10 N) até pH 7. O material bruto foi dividido entre CHCl₃ e água. A solução orgânica foi separada, seca e concentrada para produzir óxido de 5-bromo-4-cloro-2-metilpiridina como um sólido branco (6,71 g). MS [M+H]⁺: 223,7; t_R = 1,91 min (método 1).

Ao sólido (6,71 g, 30 mmol) em CHCl₃ (60 mL) a 0 °C foi adicionado POCl₃ (7,85 mL, 90 mmol) lentamente. A mistura foi aquecida até o refluxo por 3 h e deixada esfriar até a temperatura ambiente. O produto foi extraído por CHCl₃. A solução extraída foi lavada com NaHCO₃ saturada, água e seca em MgSO₄. O filtrado foi a seguir concentrado para produzir 5-bromo-4-cloro-2-metilpiridina 1-5 como um óleo amarelo (5,9 g). MS [M+H-Cl]⁺: 171,9; t_R = 2,13 min (método 1).

Exemplo 2

4-cloro-3-(6-cloropiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida



15 Passo 2A: cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoíla

Ao ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (9,4 g, 40 mmol) em DCM seco (100 mL), foi adicionada DMF (0,5 mL) seguido pela adição de cloreto de oxalila (22,5 mL, 55 mmol, 2 M em DCM) lentamente. A mistura foi agitada por 1h, a seguir concentrada para produzir cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoíla como um sólido branco-sujo.

20 Passo 2B: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-benzamida

Cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoíla em DCM (200 mL) foi adicionado em um banho de gelo e trietilamina (11,1 mol, 80 mmol) foi adicionada lentamente, seguido pela adição gota a gota de o-anisidina (4,5 mL, 40 mmol) em DCM (50 mL). Neste momento o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 12 h, seguido pela divisão entre DCM e água. A camada orgânica foi lavada com HCl 1 N, NaHCO₃ saturada, salmoura e seca em MgSO₄. A concentração do filtrado produziu 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-benzamida como um sólido rosado (13,5 g).

Passo 2C: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

Em 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-benzamida (13,5 g, 39 mmol) em DMF (100 mL) a 0 – 5 °C, NaH (1,9 g, 46,8 mmol, 60% em óleo mineral) foi adicionado em várias porções, seguido pela adição de iodometano (3,15 mL, 50,7 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 h e foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi a seguir lavada com HCl 1 N, NaHCO₃ saturado e seca em MgSO₄. A filtração em um bloco de sílica gel seguido por concentração e cristalização a partir de éter/hexano produziu

3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (10,9 g) como um sólido branco. MS (M+H)⁺: 353,9, t_R = 2,812 min (método 1); RMN (CDCl₃), δ, 7,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,23 - 7,09 (3H, m), 7,06 - 7,00 (1H, m), 6,88 - 6,78 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,34 (3H,s).

Passo 2C.1: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (síntese alternativa)

5 Em cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoíla (5,4 g, 21,4 mmol) em DCM (100 mL) esfriado com banho de gelo foi adicionada metóxi-N-metilanilina (3,2 g, 23,4 mmol), seguido pela adição de trietilamina (5,9 mL, 42,5 mmol) lentamente. Ao completar a adição, o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h, seguido pela
10 divisão entre DCM e água. A camada orgânica foi a seguir lavada com HCl 1 N, NaHCO₃ saturado, salmoura e foi seca em MgSO₄. A concentração e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano/acetato de etila (4/1) produziu 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (5,1 g) como um sólido.

Passo 2D: 4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-
15 [1.3.2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

Em 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (9,7 g, 27,4 mmol) em dioxano (150 mL) foram adicionados bis(pinacolato)diboro (10,4 g, 41,1 mol), acetato de potássio (8,05 g, 82,2 mmol) e Pd(dppf)₂Cl₂. CH₂Cl₂ (1,1 g, 1,35 mmol). A mistura foi borbulhada com N₂ por 10 min e a seguir aquecida sob N₂ a 80 °C por 24 h. A mistura foi esfriada até
20 temperatura ambiente, filtrada por um bloco de sílica gel e a seguir concentrada. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila em hexanos de 20% a 30% para produzir 4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (10,7 g). RMN (CDCl₃), δ, 7,66 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,32 - 7,23 (1H, m), 7,17 - 7,07 (2H, m), 7,02 - 6,95 (1H, m), 6,82 - 6,74 (2H, m),
25 3,74 (3H, s), 3,33 (3H, s), 1,30 (12H, s).

Passo 2E: 4-cloro-3-(6-cloropiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 2-1

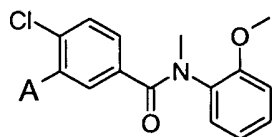
Uma mistura de tolueno (1,5 mL) e água (0,5 mL) contendo 4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (60 mg, 0,15 mmol), 5-bromo-2-cloropiridina (29 mg, 0,15mmol), Pd(PF₃)₄ (12 mg, 0,01mmol), Na₂CO₃
30 (2N, 0,15 mL, 0,3 mmol), foi borbulhada com N₂ por 5 min, a seguir aquecida a 100 °C por 12 h. A mistura foi filtrada e purificada por LCMS prep. para produzir 4-cloro-3-(6-cloropiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 2-1 (22,6 mg). MS: 386,7 (M+H)⁺; t_R = 7,77 min (método 2).

Passo 2E.1: 4-cloro-3-(6-cloropiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (síntese alternativa)

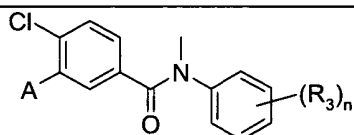
35 Uma mistura de 4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (60 mg, 0,15 mmol), 5-bromo-2-cloropiridina (29 mg,

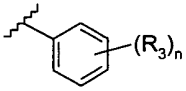
0,15mmol), Pd(PF₃)₄ (12 mg, 0,01mmol), K₂CO₃ (41 mg, 0,3 mmol) em dioxano (1 mL) foi aquecida a 100 °C por 12 h. A mistura foi filtrada e purificada por LCMS prep. para produzir 4-cloro-3-(6-cloropiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 2-1.

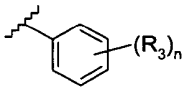
5 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com os procedimentos descritos acima:



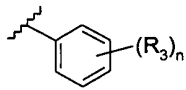
Ex.	A	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método de HPLC
2-1	6-metilpiridin-3-il	366,8	4,45	2
2-2	6-cianopiridin-3-il	377,7	7,32	2
2-3	4,6-dicloropiridin-3-il	422,9	8,32	2
2-4	2-cloro-6-metilpiridin-3-il	400,7	7,47	2
2-5	2,6-dimetilpiridin-3-il	380,8	4,30	2
2-6	2,6-dicloropiridin-3-il	420,7	8,43	2
2-7	6-metóxi-4-metilpiridin-3-il	397,0	7,38	2
2-8	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	401,0	6,31	2
2-9	4,6-dimetilpiridin-3-il	380,8	4,23	2
2-10	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	392,0	7,38	2
2-11	6-trifluormetilpiridin-3-il	420,7	9,63	3
2-12	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	434,9	9,81	3
2-13	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	410,5	8,32	2
2-14	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	446,0	8,26	2

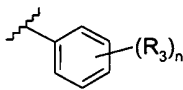


Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
2-15	6-cloropiridin-3-il	2-metilfenil	370,9	9,04	3
2-16	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	2-metilfenil	384,8	6,57	2
2-17	2-cloro-6-metilpiridin-3-il	2-metilfenil	386,7	7,77	2
2-18	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-metilfenil	384,8	8,23	2

Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
2-19	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	2,6-dimetilfenil	398,7	6,91	2
2-20	2-cloro-6-metilpiridin-3-il	2,6-dimetilfenil	398,7	8,09	2
2-21	4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il	2,3-dimetilfenil	413,0	5,87	2
2-22	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	2,3-dimetilfenil	398,8	7,04	2
2-23	2-cloro-6-metilpiridin-3-il	2,3-dimetilfenil	398,8	8,12	2
2-24	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	2-metil-3-trifluormetilfenil	452,7	7,61	2
2-25	4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il	2-metil-3-trifluormetilfenil	466,7	6,56	2
2-26	6-metóxi-4-metilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	411,1	9,64	3
2-27	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	414,9	9,13	3
2-28	2,6-dimetilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	395,7	8,60	3
2-29	4,6-dicloropiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	437,1	10,21	3
2-30	2-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	416,7	7,66	2
2-31	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	414,8	8,32	2
2-32	6-trifluormetilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	435,0	9,96	3
2-33	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	449,4	10,11	3
2-34	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	406,0	7,73	2
2-35	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-metóxi-6-metilfenil	459,9	9,81	3

Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
2-36	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-fluorfenil	388,7	8,10	2
2-37	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	2-fluorfenil	388,8	6,46	2
2-38	4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il	2-fluorfenil	402,7	5,46	2
2-39	6-bromo-4-metilpiridin-3-il	2-fluorfenil	434,9	8,13	2
2-40	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	fenil	370,8	6,16	2
2-41	4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il	fenil	384,8	5,24	2
2-42	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	3-cloro-2-metoxifenil	436,9	7,90	2
2-43	2,6-dimetilpiridin-3-il	3-cloro-2-metoxifenil	414,7	4,60	2
2-44	4-cloro-2,6-dimetilpiridin-3-il	3-cloro-2-metoxifenil	450,7	5,84	2
2-45	6-metóxi-4-metilpiridin-3-il	3-cloro-2-metoxifenil	430,7	8,07	2
2-46	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	3-cloro-2-metoxifenil	434,7	6,94	2
2-47	2-cloro-6-metilpiridin-3-il	3-cloro-2-metoxifenil	434,7	8,00	2
2-48	3-formilquinolin-2-il	2-metoxifenil	430,9	5,67	2
2-49	3-cianoquinolin-2-il	2-metoxifenil	427,9	5,63	2
2-50	5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il	2-metoxifenil	423,7	7,07	2
2-51	4,6-ditrifluormetil-2-hidroxifenil	2-metoxifenil	503,8	8,96	2
2-52	2,4-ditrifluormetilfenil	2-metoxifenil	487,8	9,75	2
2-53	2-ciano-4-trifluormetilfenil	2-metoxifenil	444,8	6,16	2
2-54	2,4-diclorofenil	2-metoxifenil	419,8	6,54	2

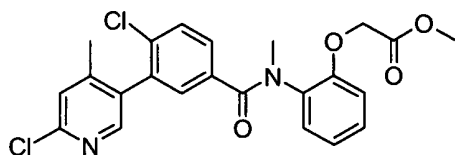
Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
2-55	4-cloro-2-cianofenil	2-metoxifenil	410,8	6,04	2
2-56	5-cloropiridin-2-il	2-metoxifenil	387,0	9,38	3
2-57	5-cloro-3-metilpiridin-2-il	2-metoxifenil	400,8	7,83	2
2-58	3-cloro-5-metilpiridin-2-il	2-metoxifenil	400,7	7,46	2
2-59	3,5-difluorpiridin-2-il	2-metoxifenil	388,8	7,39	2
2-60	3,5-dimetilpiridin-2-il	2-metoxifenil	380,8	4,83	2
2-61	3-cloro-5-trifluormetilpiridin-2-il	2-metoxifenil	454	8,65	2
2-62	5-cloro-3-metilpiridin-2-il	2-fluorfenil	388,8	7,94	2
2-63	5-cloro-3-metilpiridin-2-il	2,6-dimetilfenil	398,8	8,48	2
2-64	3-cloro-5-metilpiridin-2-il	2,6-dimetilfenil	398,8	8,07	2
2-65	3-cloro-5-trifluormetilpiridin-2-il	2,6-dimetilfenil	452,7	9,21	2
2-66	3,5-difluorpiridin-2-il	2,6-dimetilfenil	386,8	8,02	2
2-66	3,5-dimetilpiridin-2-il	2,6-dimetilfenil	378,8	5,37	2
2-67	3-cloro-5-metilpiridin-2-il	2,3-dimetilfenil	399,0	8,03	2
2-68	3,5-dimetilpiridin-2-il	2,3-dimetilfenil	379,0	5,33	2
2-69	3,5-dicloropiridin-2-il	2-metóxi-6-metilfenil	436,9	10,08	2
2-70	3,5-dimetilpiridin-2-il	3-cloro-2-metoxifenil	414,7	5,38	2
2-71	5-cloro-3-metilpiridin-2-il	2,3-dimetilfenil	398,7	8,48	2
2-72	5-cloro-3-metilpiridin-2-il	Éster metílico do ácido 2-benzóico	428,7	7,58	2

Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
2-73	3,5-difluorpiridin-2-il	Éster metílico do ácido 2-benzóico	416,7	7,15	2
2-74	3,5-dimetilpiridin-2-il	Éster metílico do ácido 2-benzóico	408,8	4,71	2
2-75	3-cloro-5-trifluormetilpiridin-2-il	Éster metílico do ácido 2-benzóico	482,7	8,38	2
2-76	3-cloro-5-trifluormetilpiridin-2-il	2-fluorfenil	442,9	8,64	2
2-77	3-cloro-5-metilpiridin-2-il	Éster metílico do ácido 2-benzóico	428,7	7,21	2
2-78	3,5-dimetilpiridin-2-il	2-metóxi-6-metilfenil	394,8	7,25	2
2-79	3-metilquinolin-2-il	2-metoxifenil	416,9	6,67	2
2-80	3,5-dicloro-6-metilpiridin-2-il	2-metoxifenil	435	8,63	2
2-81	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-metilsulfanilfenil	461,9	6,19	4

Semelhantemente, usando ácido 3-bromo-4-fluorbenzóico como material de partida, 3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-4-flúor-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 2-82 foi preparada. MS: 430,0 (M+H)⁺; t_R = 5,73 min (método 2).

Exemplo 3

- 5 Éster metílico do ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-fenóxi)-acético



Passo 3A: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (síntese alternativa)

- Em cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoíla (Passo 2A, 14,4 mmol) em DCM (70 mL) esfriado com banho de gelo metóxi-N-metilanilina foi adicionada (2 g, 14,6 mmol) em DCM
10 (10 mL), seguido pela adição de diisopropiletilamina (3,4 mL, 18,95 mmol) lentamente. Ao

término da adição, o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 48 h. A mistura foi lavada com HCl 1 N, NaHCO₃ saturado e salmoura, e seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida como um sólido (5,1 g, 96%). MS [M+H]⁺:355,7; t_R = 2,89 min (método 1).

5 Semelhantemente, 9,2 g (88%) de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-benzamida foram preparados a partir de 2-metóxi-6-metilfenilamina (4,2 g, 30,3 mmol). MS [M+H]⁺: 355,9 ; t_R = 2,80 min (método 1).

Semelhantemente, 2,35 g (93%) de 3-bromo-4-cloro-N-(3-flúor-2-metoxifenil)-benzamida foram preparados a partir de 3-flúor-2-metoxifenilamina (1 g, 7,08 mmol) com a diferença de que a cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: EtOAc/hexanos = 1/4) foi usada para purificação. MS[M+H]⁺: 359,9 ; t_R = 2,56 min (método 1).

Passo 3A.1: 3-bromo-4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida

Este passo somente foi utilizado se a anilina usada no passo 3A não foi N-metilada.

15 3-bromo-4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida (4,2 g) foi preparada a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-benzamida (4 g, 11,3 mmol) usando o procedimento do passo 2C. MS [M+H]⁺:369,9; t_R = 2,89 min (método 1).

Semelhantemente, 2,3 g (98%) de 3-bromo-4-cloro-N-(3-flúor-2-metoxifenil)-N-metilbenzamida foi preparada a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(3-flúor-2-metoxifenil)-benzamida (2,3 g, 6,4 mmol). Cromatografia em coluna de sílica gel foi usada para purificação (eluente: EtOAc/hexanos = 1/4 com gradiente até 2/3). MS [M+H]⁺:373,9; t_R = 2,44 min (método 1).

Passo 3B: 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida

25 A uma solução esfriada (-70 °C) de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (2 g, 5,64 mmol) em DCM (20 mL), BBr₃ (1,7 mL, 18 mmol) foi adicionado gota a gota por um período de 20 minutos. A temperatura reacional foi deixada aumentar até a temperatura ambiente por 12 h até o fim da reação. Depois da concentração *in vacuo* a mistura foi dividida entre DCM e água. NaOH 1 N foi adicionado para aumentar o pH ~ 5. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura e seca em Na₂SO₄. A concentração e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano/acetato e etila (4/1 com gradiente até 3/2) produziu 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (1,78 g, 93%). MS [M+H]⁺: 341,9 ; t_R = 2,56 min (método 1).

Semelhantemente, 1,9 g (100%) de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidróxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida foi preparada a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida (2g, 5,4 mmol). MS [M+H]⁺: 355,9 ; t_R = 2,60 min (método 1).

35 Semelhantemente, 1,65 g (90%) de 3-bromo-4-cloro-N-(3-flúor-2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida foi preparada a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(3-flúor-2-metóxi-fenil)-N-metilbenzamida (1,9 g, 5,1 mmol). MS [M+H]⁺:359,9 ; t_R = 2,22 min. (método 1)

Passo 3C: Éster metílico do ácido {2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-fenóxi}-acético

Uma mistura de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (442 mg, 1,3 mmol), metilbromoacetato (0,247 mL, 2,6 mmol) e K₂CO₃ (717 mg, 5,2 mmol) foi aquecida em DMF (8 mL) a 80 °C por 5 hrs. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ e a seguir purificada por cromatografia em coluna em sílica gel eluído com acetato de etila/hexano (1/4) para produzir éster metílico do ácido {2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-fenóxi}-acético (495 mg). MS [M+H]⁺: 413,9 ; t_R = 2,75 min (método 1).

Éster metílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-fenóxi}-butírico (0,41 g) foi semelhantemente preparado com 72% de rendimento. MS [M+H]⁺: 441,9 ; t_R = 2,87 min (método 1).

Éster metílico do ácido 5-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-fenóxi}-pentanóico (0,53 g) foi semelhantemente preparado com 99% de rendimento. MS [M+H]⁺: 456,0 ; t_R = 2,94 min (método 1).

Éster metílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-3-metilfenóxi}-butírico (0,54 g) foi semelhantemente preparado com 85% de rendimento. MS [M+H]⁺: 456,0 ; t_R = 2,94 min (método 1).

Éster metílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-6-fluorfenóxi}-butírico (0,93 g) foi semelhantemente preparado com 93% de rendimento. MS [M+H]⁺: 460,0 ; t_R = 2,45 min (método 1).

Éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-Bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-3-metilfenóxi}-butírico (0,78 g) foi semelhantemente preparado com 79% de rendimento. MS [M+H]⁺: 498,1 ; t_R = 2,75 min (método 1).

Passo 3D: Éster metílico do ácido (2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-acético

Uma mistura de éster metílico do ácido {2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-fenóxi}-acético (495 mg, 1,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (457 mg, 1,8 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (70 mg, 2,4 mmol), acetato de potássio (352 mg, 3,6 mmol) em dioxano (10 mL) foi degaseificada borbulhando N₂ por 5 min e a seguir foi aquecida sob condições de vedação até 95 °C por 14 h. Ao esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura e seca em Na₂SO₄. A concentração e purificação por cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (3/7) produziu o éster metílico do ácido (2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-acético (0,61 g, 100% de rendimento). MS [M+H]⁺: 460,1 ; t_R = 2,56 min (método 1).

Semelhantemente, os compostos a seguir foram feitos a partir dos seguintes brometos de arila:

5 Éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metilamino]-fenóxi)-butírico (0,47 g, 100% de rendimento) MS [M+H]⁺: 488; t_R = 2,99 min (método 1)

Éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino]-3-metilfenóxi)-butírico (0,6 g, 100% de rendimento) MS [M+H]⁺: 502,0; t_R = 2,74 min (método 1)

10 Éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metilamino]-6-fluorfenóxi)-butírico (0,6 g, 100% de rendimento) MS [M+H]⁺: 506,2; t_R = 2,59 min (método 1)

Éster terc-butílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino]-3-metilfenóxi)-butírico (0,39 g, 91% de rendimento) MS [M+H]⁺: 544,2; t_R = 2,81 min (método 1).

15 Passo 3D1: Síntese alternativa do éster terc-butílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino]-3-metilfenóxi)-butírico

20 2-amino-m-cresol (4,9 g, 40 mmol) foi dissolvido em uma mistura de acetonitrila (90 mL) e água (80 mL) contendo NaHCO₃ (6,7 g, 80 mmol) com agitação vigorosa. Cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoila (10,1 g, 40 mmol, Passo 2A) foi adicionado em várias porções e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. Os precipitados resultantes foram filtrados, lavados com água e éter terc-butilmetílico, a seguir secos para produzir 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidróxi-6-metilfenil)-benzamida (11,3 g). MS (M+H)⁺: 339,7/341,7; t_R = 2,36 min.

25 Uma mistura de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidróxi-6-metilfenil)-benzamida (11,3 g, 33,2 mmol), 4-bromobutirato de t-butila (8,2 g, 36,6 mmol) e K₂CO₃ (9,2 g, 66,5 mmol) foi aquecida em DMF (100 mL) a 60 °C por 14 h. A mistura foi a seguir concentrada para remover DMF e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄, a seguir purificada por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (1/4) para produzir um sólido vermelho, o qual foi ainda lavado com éter para produzir um pó branco como éster terc-butílico do ácido 4-(2-[[3-bromo-4-clorobenzoilamino]-3-metilfenóxi]-butírico (10,2 g) MS [M-(t-Bu)+H]⁺: 425,8/427,8 ; t_R = 2,79 min. (método 1).

35 A uma solução de éster terc-butílico do ácido 4-(2-[[3-bromo-4-clorobenzoilamino]-3-metilfenóxi]-butírico (10,2 g, 21,3 mmol) em DMF seco (100 mL) a 0 °C sob N₂, NaH (60% em óleo mineral, 1,7 g, 42,6 mmol) foi adicionado em várias porções com agitação. 10 minutos depois, iodometano (2,0 mL, 32,1 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida até temperatura ambiente por remoção do banho de gelo e a agitação contínuo por 1 h. Água (10 mL) foi a seguir adicionada e os orgânicos foram extraídos por acetato de etila, o qual foi a

seguir lavado por água e salmoura, e foram secos em MgSO_4 . Depois da concentração, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (1/4) para produzir éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-3-metilfenóxi}-butírico (9,5 g).

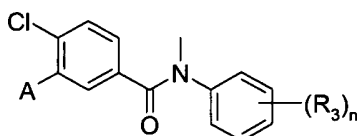
5 Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-3-metilfenóxi}-butírico (6,1 g, 12,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,7 g, 18,5 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (0,73 g, 1,0 mmol) e acetato de potássio (3,6 g, 36,9 mmol) em dioxano (80 mL) foi degaseificada borbulhando N_2 por 5 minutos e a seguir aquecida sob condições de vedação até 95 °C por 14 h. Ao esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi passada
10 por um bloco de Celite. O Celite foi adicionalmente lavado com acetato de etila. As soluções combinadas foram lavadas com água e salmoura, e foram secas em MgSO_4 . A concentração e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (1/4) produziu éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metil-fenóxi)-butírico (6,5 g) como um óleo
15 amarelo claro.

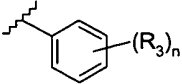
Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino-fenóxi)-butírico foi preparado de modo semelhante. MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 474,2 ; $t_R = 2,72$ min (método 1).

Passo 3E: Éster metílico do ácido (2-{[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-acético
20

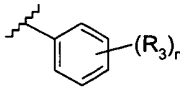
Uma mistura de éster metílico do ácido (2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-acético (45 mg, 0,11 mmol), 5-bromo-2-cloro-4-metilpiridina (25 mg, 0,12 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,5 mg, 0,0056 mmol), e K_2CO_3 (38 mg, 0,28 mmol) em dioxano (600 μl), foi aquecida a 95 °C por 12 h. A mistura foi purificada
25 depois de filtração por LCMS prep. para produzir éster metílico do ácido (2-{[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-acético 3-1. MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459,0; $t_R = 7,70$ min (método 2).

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com os procedimentos descritos acima.



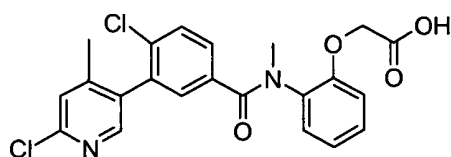
Ex.	A		MS íon	t_R (min)	Método HPLC
3-1	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[(metoxicarbonil)-metóxi]-fenil	459,0	7,70	2

Ex.	A		MS íon	t _R (min)	Método HPLC
3-2	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	487,0	8,21	2
3-3	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-[(metoxicarbonil)-metóxi]-fenil	450,0	7,3	2
3-4	4-cloro-6-metilpiridin-3-il	2-[(metoxicarbonil)-metóxi]-fenil	459,0	6,13	2
3-5	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	500,9	8,80	2
3-6	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	504,9	8,60	2
3-7	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	521,3	8,89	2
3-8	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	478,1	7,76	2
3-9	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	491,9	8,38	2
3-10	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	531,8	8,88	2
3-11	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	545,8	9,09	2
3-12	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	549,9	8,92	2
3-13	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	539,3	9,08	2
3-14	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	504,9	8,60	2

Ex.	A		MS íon	t _R (min)	Método HPLC
3-15	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(metoxicarbonil)-propilóxi]-fenil	495,9	8,21	2
3-16	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-fenil	577,2	10,54	2
3-17	3-cloro-5-trifluormetilpiridin-2-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-fenil	596,9	10,68	2
3-18	3-cianoquinolin-2-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-fenil	569,9	2,77	1
3-19	3-cianoquinolin-2-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-fenil	499,7	10,61	2
3-20	4-ciano-2-metilfenil	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-fenil	519,8	2,63	1
3-21	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-fenil	517,9	2,89	1
3-22	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	531,8	10,35	2
3-23	4-cloro-2-cianofenil	2-[3-(t-butiloxicarbonil)-propilóxi]-fenil	482,9	6,63	4

Exemplo 4

Ácido (2-{{[4-Cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-acético



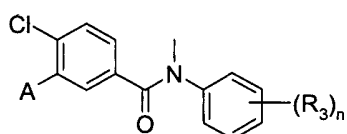
Passo 4A: Ácido (2-{{[4-Cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-acético

5 fenóxi)-acético

Éster metílico do ácido (2-{{[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-acético (10 mg, 0,02 mmol) foi dissolvido em THF (300 µL) e LiOH 1M (100 µL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente até LCMS indicar que o material de partida foi completamente consumido. A mistura foi diluída com EtOAc e

acidificada com HCl 1 N. A camada orgânica foi concentrada, dissolvida em MeOH e purificada por LCMS prep para produzir ácido (2-[[4-Cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoi]-metil-amino]-fenóxi)-acético 4-1. MS $[M+H]^+$: 445,0 ; t_R = 6,75 min (método 2).

- 5 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima. Nos casos onde a molécula foi substituída com um grupo ciano, deve-se notar que hidróxido de lítio foi adicionado em 3 porções em um período de 90 minutos. Tipicamente em 0,04 mol de éster de partida em 200 μ L de THF, uma solução 1 N de LiOH (60 μ L) foi adicionada em 3 porções de 20 μ L a cada 30 minutos. A reação foi deixada continuar por 4 horas.

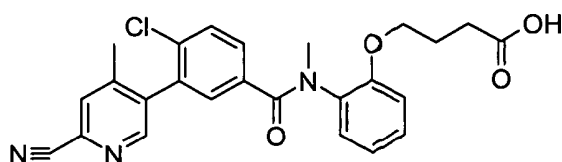


Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método de HPLC
4-1	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[(hidroxicarbonil)-metóxi]-fenil	445,0	6,75	2
4-2	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	473,0	7,17	2
4-3	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	486,8	7,71	2
4-4	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	490,8	7,49	2
4-5	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[4-(hidroxicarbonil)-butilóxi]-fenil	487,0	7,42	2
4-6	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	507,1	4,82	2
4-7	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	525,1	3,77	2
4-8	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	477,9	7,35	2
4-9	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	481,9	7,12	2

4-10	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	517,8	7,84	2
4-11	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	531,8	8,15	2
4-12	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	3-flúor-2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	535,8	7,88	2

Exemplo 5

Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-fenóxi)-butírico

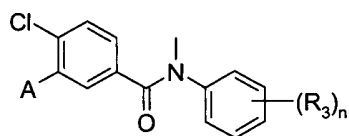


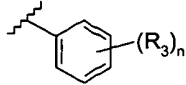
Passo 5A: Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-

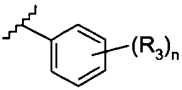
5 fenóxi)-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-fenóxi)-butírico (60 mg, 0,12 mmol) foi agitado em uma mistura de DCM (400 μ L) e TFA (400 μ L) por 1 h. A mistura foi concentrada, dissolvida em MeOH e purificada por LCMS prep para produzir ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-fenóxi)-butírico 5-1. MS $[M+H]^+$: 463,7 ; t_R = 3,46 min (método 2).

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.

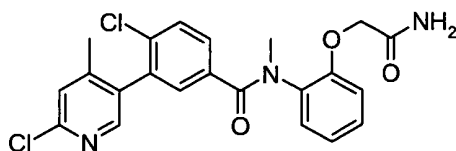


Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t_R (min)	Método
5-1	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	463,7	3,46	2
5-2	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	521,2	8,13	2

Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método
5-3	3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	540,8	8,17	2
5-4	3-cianoquinolin-2-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-6-metilfenil	513,8	4,78	2
5-5	3-cianoquinolin-2-il	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	500,2	24,60	5
5-6	4-cloro-2-cianofenil	2-[3-(hidroxicarbonil)-propilóxi]-fenil	482,8	7,81	2

Exemplo 6

N-(2-carbamoilmetoxifenil)-4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida



Passo 6A: N-(2-carbamoilmetoxifenil)-4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida

5 Éster metílico do ácido (2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-fenóxi)-acetic (28 mg, 0,06 mmol) foi dissolvido em amônia 7 N em MeOH (1 mL) e agitado em temperatura ambiente até o material de partida ser consumido. A mistura foi concentrada e ressuspensa em MeOH, filtrada e lavada com metanol para produzir N-(2-carbamoilmetoxifenil)-4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida 6-1. MS

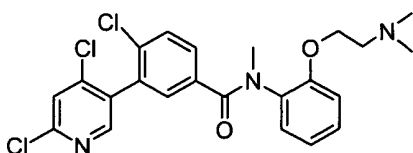
10 [M+H]⁺: 444,0; t_R = 6,25 min; (método 2).

Semelhantemente, N-[2-(3-carbamoilpropóxi)-fenil]-4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida 6-2, MS [M+H]⁺: 472,0 ; t_R = 6,51 min; (método 2) e

N-[2-(4-carbamoilbutóxi)-fenil]-4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida 6-3, MS [M+H]⁺: 485,9 ; t_R = 6,87 min; (método 2) foram preparados.

15 Exemplo 7

4-cloro-3-(4,6-dicloropiridin-3-il)-N-[2-(2-dimetilaminoetóxi)-fenil]-N-metilbenzamida



Passo 7A: 3-bromo-4-cloro-N-[2-(2-dimetilaminoetóxi)-fenil]-N-metilbenzamida

Uma mistura de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (404 mg, 1,18 mmol, Step 3B), bromidrato de □-dimetilaminobrometo (553 mg, 2,38 mmol) e K₂CO₃ (655 mg, 4,75 mmol) foi aquecida em DMF (7 mL) a 80 °C por 14 h. A mistura foi a seguir diluída

20

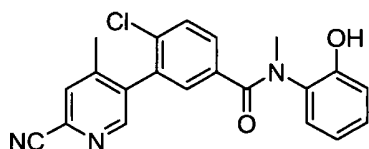
com acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e lavada com água e salmoura, seca em Na_2SO_4 , a seguir purificada por cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com DCM/MeOH (95/5 com gradiente até 9/1) para produzir 3-bromo-4-cloro-N-[2-(2-dimetilaminoetóxi)-fenil]-N-metilbenzamida (97 mg). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412,7; $t_{\text{R}} = 2,24$ min (método 1).

Passo 7B: 4-cloro-3-(4,6-dicloropiridin-3-il)-N-[2-(2-dimetilaminoetóxi)-fenil]-N-metilbenzamida

Uma mistura de dioxano (1,0 mL) contendo 3-bromo-4-cloro-N-[2-(2-dimetilaminoetóxi)-fenil]-N-metilbenzamida (44,0 mg, 0,11 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0,01 mmol), $\text{P}(\text{t-Bu})_3\text{HBF}_4$ (7 mg, 0,022 mmol), KF (22 mg, 0,38 mmol) e ácido 2,4 dicloropiridin-5-borônico (21 mg, 0,11 mmol) foi degaseificada borbulhando N_2 por 5 minutos e a seguir vedada e aquecida a 110 °C de um dia para o outro. A mistura foi filtrada e purificada por LCMS preparativo para produzir 4-cloro-3-(4,6-dicloropiridin-3-il)-N-[2-(2-dimetilaminoetóxi)-fenil]-N-metilbenzamida 7-1. MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478,0; $t_{\text{R}} = 5,26$ min (método 2).

Exemplo 8

4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida



Passo 8A: 4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

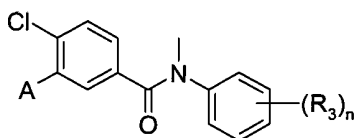
Uma mistura de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (485 mg, 1,42 mmol, Passo 3B), bis(pinacolato)diboro (0,543 g, 2,1 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (83 mg, 0,11 mmol) e acetato de potássio (419 mg, 4,3 mmol) em dioxano (10 mL) foi degaseificada borbulhando N_2 por 5 minutos e a seguir aquecida sob condições de vedação até 95 °C por 14 h. Ao esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura, a seguir seca em Na_2SO_4 . A concentração seguido por purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (1/4 até 2/3) produziu 4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (540 mg). MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388,1; $t_{\text{R}} = 2,74$ min (método 1).

Passo 8B: 4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida

Uma mistura de 4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (100 mg, 0,26 mmol), 5-bromo-4-metilpiridina-2-carbonitrila (61 mg, 0,31 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15 mg, 0,013 mmol), K_2CO_3 (90 mg, 0,65 mmol) em dioxano (1,2 mL), foi aquecida a 95 °C por 12 h. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca (Na_2SO_4) e concentrada *in vacuo*. Cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: acetato de etila/hexano (1/4 até 4/1) produziu 4-cloro-3-(6-

ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida 8-1 (68 mg).

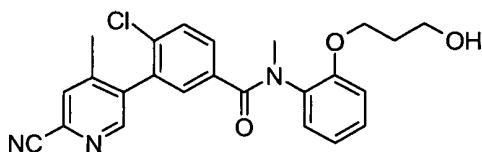
Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.



Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min) método 1
8-1	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-hidroxifenil	378,1	2,22
8-2	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-hidroxifenil	387,0	2,27
8-3	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-hidroxifenil	421,0	2,36
8-4	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-hidroxifenil	432,0	2,32
8-5	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-hidróxi-6-metilfenil	392,1	2,25
8-6	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-hidróxi-6-metilfenil	435,1	2,41
8-7	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-hidróxi-6-metilfenil	446,1	2,33

Exemplo 9

5 4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil]-N-metilbenzamida

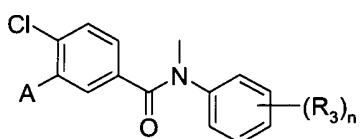


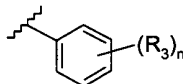
Passo 9A: 4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil]-N-metilbenzamida

10 Uma mistura de 4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida 8-1 (50 mg, 0,13 mmol), 4-bromopropanol (18 μ L, 0,2 mmol) e K₂CO₃ (55 mg, 0,40 mmol) em DMF (0,4 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 14 h. Acetato de etila foi adicionado e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em Na₂SO₄, e a seguir purificadas por cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (2/3) até 100% de EtOAc para produzir 4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil]-N-metilbenzamida (30 mg). Exemplo 1. MS [M+H]⁺: 436,1; t_R = 2,19 min. (Método 1).

15

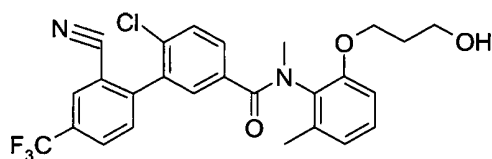
Os compostos a seguir foram preparado de acordo com o procedimento descrito acima.



Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
9-1	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil	436,1	2,18	1
9-2	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil	445,1	2,26	1
9-3	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil	479,1	2,33	1
9-4	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil	490,1	2,30	1
9-5	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil	449,9	7,00	2
9-6	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil	492,1	2,40	1
9-7	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil	504,1	2,34	1

Exemplo 10

4-cloro-3-(2-ciano-4-trifluormetilfenil)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil]-N-metilbenzamida

Passo 10A: 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil]-N-metilbenzamida

5 3-bromo-1-propanol (2,48 mL, 27,3 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidróxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida (6,47 g, 18,3 mmol, Passo 3B) em DMF (80 mL). A isto foi adicionado K₂CO₃ (3,3 g, 24 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 16 h. Por todo este tempo a reação foi neutralizada com ácido clorídrico 1 N e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi

10 lavada primeiramente com água e a seguir com solução de salmoura. O filtrado orgânico foi evaporado e o resíduo purificado usando cromatografia em coluna em um gradiente de 50% de acetato de etila até 60% de acetato e etila em hexanos produzindo 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil]-N-metilbenzamida (5,7 g, 76%). MS [M+H]⁺: 413,9; t_R = 2,29 min (método 1).

15 Semelhantemente, 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil]-N-metilbenzamida foi preparada a partir da 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxi-fenil)-N-metilbenzamida correspondente (Passo 3B). MS [M+H]⁺: 399,6; t_R = 2,21 min. (método 1).

Passo 10B: 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

Uma mistura de 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metil-fenil]-N-metilbenzamida (5,5 g, 13,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,1 g, 20,0 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (781,7 mg, 1,1 mmol) e KOAc (3,92 g, 40,1 mmol) em dioxano (70 mL) foi aquecida a 95 °C por aproximadamente 16 h depois de degaseificar o solvente com um jato de nitrogênio. A
 5 mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e a seguir filtrada em um bloco de Celite. O bloco foi adicionalmente lavado com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura e secos com MgSO₄. O filtrado disto foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente: 20% de acetato de etila em hexano) para produzir 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metil-fenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (5,5 g). MS [M+H]⁺: 460,1; t_R = 2,47 min (método 1).

Semelhantemente, 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida foi preparada. MS [M+H]⁺: 446,0; t_R = 2,42 min (método 1).

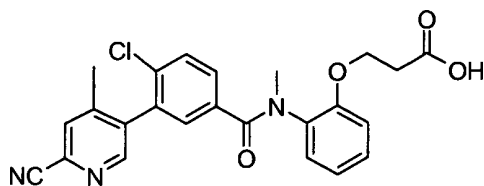
15 Passo 10C: 4-cloro-3-(2-ciano-4-trifluormetilfenil)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil]-N-metilbenzamida

Uma mistura de 4-cloro-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil]-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (206 mg, 0,45 mmol), 2-bromo-5-(trifluormetil)-benzonitrila (75 mg, 0,3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34,7 mg, 0,03 mmol), Na₂CO₃ (190,8 mg, 1,8 mmol) em dioxano/água (9/1, 1,5 mL), foi aquecida a 95 °C por aproximadamente 16 h depois de degaseificar o solvente com um jato de nitrogênio. A reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi ainda lavada com salmoura e seca com MgSO₄. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi purificado por CCF preparativo [eluente: 40% de acetona em hexano] para produzir
 25 4-cloro-3-(2-ciano-4-trifluormetilfenil)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-6-metilfenil]-N-metilbenzamida 10-1 (120 mg). MS [M+H]⁺: 502,9; t_R = 8,15 min (método 2).

Semelhantemente, 4-cloro-3-(3-cianoquinolin-2-il)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil]-N-metilbenzamida 10-2 foi preparada. MS [M+H]⁺: 471,9; t_R = 6,89 min (método 2).

Exemplo 11

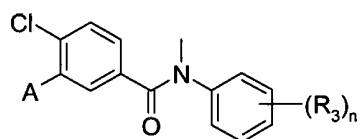
30 Ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico



Passo 11A: Ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico

A uma mistura de 4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxi-propóxi)-fenil]-N-metilbenzamida 9-1 (30 mg, 0,07 mmol) em acetonitrila (0,25 mL) e diclorometano (0,25 mL), uma solução e periodato de sódio (40 mg, 0,19 mmol) em água (0,4 mL) foi adicionada seguindo por cloreto de rutênio (III) (2 mg, 0,0096 mmol). A mistura foi agitada por 15 min, diluída com MeOH, agitada por 15 min e filtrada. O filtrado foi purificado por LCMS preparativo para produzir o ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-propiónico 11-1. MS [M+H]⁺: 449,8; t_R = 6,76 min (Método 2).

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.

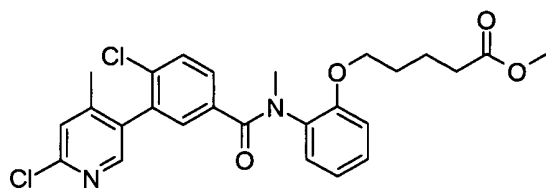


Ex.	A		MS (M+H) ⁺	t _R (min) método 2
11-1	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-fenil	449,8	6,76
11-2	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-fenil	458,8	7,13
11-3	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-fenil	492,9	7,60
11-4	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-fenil	503,8	7,62
11-5	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-6-metilfenil	506,9	7,88
11-6	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-6-metilfenil	463,9	7,04
11-7	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-6-metilfenil	517,8	7,85
11-8	2-ciano-4-trifluormetilfenil	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-6-metilfenil	516,8	8,17
11-9	3-cianoquinolin-2-il	2-[2-(hidroxicarbonil)-etóxi]-fenil	485,9	6,96

10

Exemplo 12

Éster metílico do ácido 5-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-pentanóico



Passo 12A: 4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida

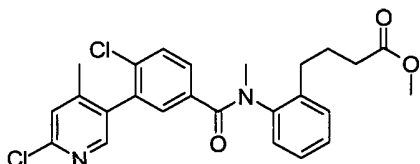
Uma mistura de 4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (100 mg, 0,26 mmol, Passo 8A), 5-bromo-2-cloro-4-metilpiridina (200 mg, 0,52 mmol), Pd(PF₃)₄ (30 mg, 0,026 mmol), K₂CO₃ (180 mg, 1,3 mmol) em dioxano (2,5 mL) foi aquecida a 100 °C por 12 h. A mistura foi seca *in vacuo* na presença de sílica gel e diretamente cromatografada em sílica gel (eluente: acetato de etila/hexano (1/4 até 2/3)) para produzir 4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (120 mg). MS [M+H]⁺: 387,0; t_R = 2,27 min. (Método 1).

10 Passo 12B: Éster metílico do ácido 5-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenóxi)-pentanóico

Uma mistura de 4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (108 mg, 0,28 mmol), bromo metilvalerato (60 µL, 0,42 mmol) e K₂CO₃ (116 mg, 0,84 mmol) em DMF (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 14 h. Acetato de etila foi adicionado e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas em MgSO₄ e a seguir purificadas por cromatografia de coluna em sílica gel eluídas com acetato de etila/hexano (1/4) até 1/3 para produzir éster metílico do ácido 5-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino)-fenóxi)-pentanóico 12-1 (50 mg). MS [M+H]⁺: 501; t_R = 8,52 min. (Método 1).

Exemplo 13

20 Éster metílico do ácido 4-(2-([4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino)-fenil)-butírico

Passo 13A: 1,3,4,5-tetraidrobenzo[b]azepin-2-ona

25 A uma solução de α-tetralona (10 g, 68,5 mmol) em MeOH anidro (175 mg, cloridrato de hidroxilamina (7,6 g, 109,6 mmol) e trietilamina (15,3 mL, 109,6 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 h, seguido pela remoção do solvente *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em DCM, lavado com água e salmoura e seco (Na₂SO₄), filtrado e concentrado *in vacuo* para produzir a oxima de 3,4-diidro-2H-naftlen-1-ona (12 g). MS [M+H]⁺: 162,1; t_R = 2,03 min. (Método 1).

30 Na oxima de 3,4-diidro-2H-naftlen-1-ona (5 g, 31 mmol), PPA (50 g) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 120 °C por 4,5 h. Enquanto quente a mistura foi suprimida em uma pasta de gelo e água e vigorosamente agitada até um precipitado se formar. O precipitado foi filtrado e rinsado com água para produzir 1,3,4,5-tetraidrobenzo[b]azepin-2-ona (3,1 g). MS [M+H]⁺: 162,0; t_R = 1,76 min. (método 1).

Passo 13B: Éster metílico do ácido 4-(2-aminofenil)-butírico

Em 1,3,4,5-tetraidrobenzo[b]azepin-2-ona (1 g, 6,2 mmol) em MeOH (8 mL), ácido sulfúrico concentrado (0,5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h e a 70 °C por mais uma hora. O solvente foi removido e DCM e água foram adicionados. A camada orgânica foi removida e a camada aquosa foi alcalinizada com NaHCO₃ e extraída com EtOAc (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo* para produzir éster metílico do ácido 4-(2-aminofenil)-butírico (0,93 g). MS [M+H]⁺: 194,1; t_R = 1,49 min (método 1).

Passo 13C: Éster metílico do ácido 4-[2-(3-bromo-4-clorobenzoilamino)-fenil]-butírico

Em cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoila (1,09 g, 4,3 mmol) em DCM (30 mL) esfriado em banho de gelo, foi adicionado éster metílico do ácido 4-(2-aminofenil)-butírico (0,85 g, 4, mmol), seguido pela adição de diisopropiletilamina (1 mL, 5,6 mmol) lentamente. Ao término da adição, banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi adicionalmente diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ saturado, HCl 1 N, salmoura e seca em Na₂SO₄ e concentrada para produzir o éster metílico do ácido 4-[2-(3-bromo-4-clorobenzoilamino)-fenil]-butírico (1,8 g). MS [M+H]⁺: 411,7; t_R = 2,45 min. (método 1).

Passo 13D: Éster metílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico

Ao éster metílico do ácido 4-[2-(3-bromo-4-clorobenzoilamino)-fenil]-butírico (1,04 g, 2,54 mmol) em DMF (10 mL) a 0 – 5 °C foi adicionado NaH (152 mg, 3,81 mmol, 60% em óleo mineral) em duas porções. A mistura foi agitada por 15 min a 0 °C e 15 min em RT. Depois da adição de iodometano (316 µL, 5,08 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h e foi dividida entre acetato de etila e ácido cítrico. A camada orgânica separada foi a seguir lavada com salmoura e seca em Na₂SO₄. A concentração e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano/acetato de etila (4/1) até hexano/acetato de etila (3/2) produziu o éster metílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-fenil}-butírico (1,0 g). MS [M+H]⁺: 426,0; t_R = 2,46 min. (método 1).

Passo 13E: Éster metílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-benzoil}-metil-amino)-fenil)-butírico

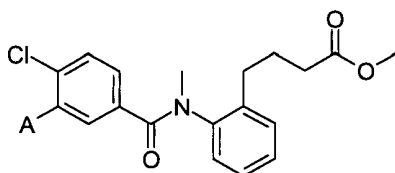
Uma mistura de éster metílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metilamino]-fenil}-butírico (500 mg, 1,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (448 mg, 1,76 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (69 mg, 0,094 mmol) e acetato de potássio (347 mg, 3,54 mmol) em dioxano (10 mL) foi degaseificada borbulhando N₂ por 5 min e a seguir aquecida sob condições de vedação até 95 °C por 14 h. Ao esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura, e a seguir seca em Na₂SO₄. A concentração e purifica-

ção por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (1/4 até 2/3) produziu o éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico (601 mg). MS [M+H]⁺: 472,2; t_R = 2,57 min. (método 1).

5 Passo 13F: Éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenil)-butírico

Uma mistura de éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metilamino}-fenil)-butírico (50 mg, 0,11 mmol), 5-bromo-2-cloropiridina (26 mg, 0,13 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0,005 mmol), K₂CO₃ (36 mg, 0,18 mmol) em dioxano (0,6 mL), foi aquecida a 100 °C por 12 h. A mistura foi purificada depois de filtração por LCMS preparativo para produzir éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenil)-butírico 13-1. MS [M+H]⁺: 470,9; t_R = 8,41 min. (método 2).

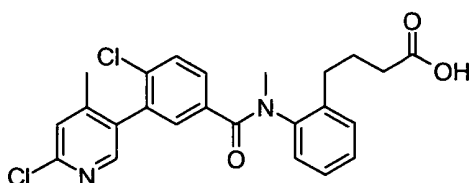
15 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.



Ex.	A	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
13-1	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	470,9	8,41	2
13-2	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	461,9	7,95	2
13-3	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	516,2	8,86	2
13-4	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	504,9	8,92	2

Exemplo 14

Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico

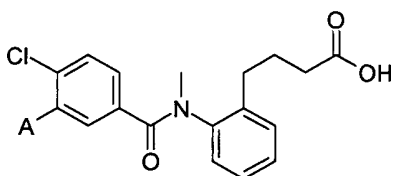


Passo 14A: Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico

20 Éster metílico do ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenil)-butírico 13-1 (9 mg, 0,019 mmol) foi dissolvido em THF (0,2 mL) e LiOH 1 M (0,15 mL) foi adicionado. Depois de 1 hora mais LiOH 1 N (0,15 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente até LCMS indicar que o material de partida foi completamente consumido. A mistura foi acidificada com HCl 1 N até pH ~ 5, MeOH foi adi-

cionado e purificado por LCMS preparativo para produzir o ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-fenil)-butírico 14-1. MS $[M+H]^+$: 456.9; $t_R = 7,33$ min. (método 2).

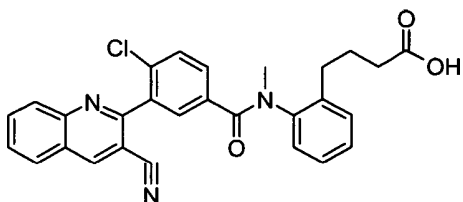
5 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.



Ex.	A	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
14-1	6-cloro-4-metilpiridin-3-il	456,9	7,33	2
14-2	4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il	491,1	7,82	2
14-3	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	448,2	6,97	2
14-4	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	502,1	7,77	2

Exemplo 15

Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-cianoquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenil)-butírico



Passo 15A: Ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico

10 A uma solução de éster metílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico (1,11 g, 2,6 mmol, Passo 13D) em THF (8 mL), LiOH 2 N (6,5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada por 2 horas em RT. HCl 1 N foi adicionado à mistura reacional para produzir um pH ~ 2 seguido pela extração com mEtOAc (2X). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas (Na₂SO₄) e concentradas *in vacuo* para produzir 1,1 g de ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico como um sólido branco. MS $[M+H]^+$: 411,7 ; $t_R = 2,57$ min, (método 1) .

Passo 15B: Éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico

20 A uma solução esfriada (0 °C) de ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico (1,07 g, 2,60 mmol) em DCM anidro (10 mL), cloreto de oxalila (0,34 mL, 3,90 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas, concentrada *in vacuo* e redissolvida em diclorometano anidro (5 mL). Uma solução de *t*-butanol (960 mg, 13 mmol) em DCM anidro (5 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois da diluição com DCM, a mistura foi lavada com NaHCO₃ sat e salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Purificação

por cromatografia em coluna de sílica gel (EtOAc/hexanos, 1/4 com gradiente até EtOAc/hexanos 1/3) produziu 1, g do éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico como um óleo incolor. MS $[M+H]^+$ (fragmento): 411,7 (f; $t_R = 3,10$ min, (método 1).

5 Passo 15C: Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico

Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenil}-butírico (1,0 g, 2,14 mmol), bis(pinacolato)diboro (816 mg, 3,21 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (125 mg, 0,1117 mmol) e acetato de potássio (629 mg, 6,42 mmol) em dioxano
10 (20 mL) foi degaseificada borbulhando N₂ por 5 minutos e a seguir aquecida sob condições de vedação até 95 °C por 14 h. Ao esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura e seca em Na₂SO₄. O filtrado foi a seguir concentrado e purificado por cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (1/4) para produzir éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico (1,1 g). MS
15 $[M+H]^+$:514,0 ; $t_R = 3,24$ min (método 1).

Passo 15D: Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-cianoquinolin-2-il)-benzoil]-metilamino}-fenil)-butírico

Uma mistura de THF (0,5 mL) e água (0,133 mL) contendo éster terc-butílico do ácido
20 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico (70 mg, 0,14 mmol), 2-cloro-3-metilquinolina (24 mg, 0,125 mmol), Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol), P(t-Bu)₃HBF₄ (7 mg, 0,024 mmol) e KOH (28 mg, 0,5 mmol), foi borbulhada com N₂ por 5 min e a seguir aquecida a 70 °C por 6 h. A mistura foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação
25 por cromatografia em coluna em sílica gel (eluente EtOAc/hexanos: 1/4 com gradiente até EtOAc/hexanos: 1/1) produziu 20 mg de éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-cianoquinolin-2-il)-benzoil]-metilamino}-fenil)-butírico. MS: 539,9 (M+H)⁺; $t_R = 2,99$ min (método 1).

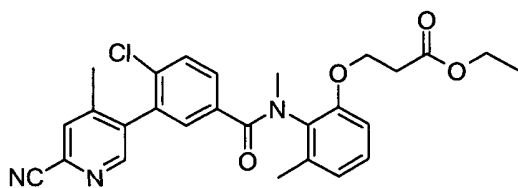
30 Passo 15E: Ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-cianoquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-cianoquinolin-2-il)-benzoil]-metilamino}-fenil)-butírico (20 mg, 0,037 mmol) foi agitado em uma mistura de DCM (0,2 mL) e TFA (0,2 mL) por 1 h. A mistura foi concentrada, dissolvida em MeOH e purificada por LCMS preparativo para produzir o ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-cianoquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico 15.1. MS $[M+H]^+$: 483,9; $t_R = 7,05$ min, (método 2).

Exemplo 16

Éster etílico do ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-

metilamino}-6-metilfenóxi)-propiónico



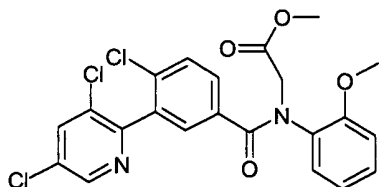
Passo 16A: Éster etílico do ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-6-metilfenóxi)-propiónico

A uma solução de ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-6-metilfenóxi)-propiónico (160 mg, 0,35 mmol) em DCM (15 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (45,2 μ L, 0,52 mmol) e 1 gota de DMF. A solução foi agitada por 30 minutos antes da adição de etanol (5 mL). A solução foi agitada por mais 30 minutos em cujo tempo o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por CCF preparativo [eluente: 50% de acetato de etila em hexano] para produzir éster etílico do ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino]-6-metilfenóxi)-propiónico 16-1 (125 mg). MS $[M+H]^+$: 492,4; t_R = 5,45 min. (método 4).

Semelhantemente, éster etílico do ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-propiónico 16-2 foi preparado. MS $[M+H]^+$: 532,2; t_R = 30,78 min. (método 5).

Exemplo 17

Éster metílico do ácido [[4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzoil]-(2-metoxifenil)-amino]-acético



Passo 17A: 4-cloro-N-(2-metoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

Uma mistura de 3-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-benzamida (2 g, 5,85 mmol, Passo 2B), bis(pinacolato)diboro (2,23 g, 8,78 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (342 mg, 0,47 mmol), acetato de potássio (1,72 g, 17,6 mmol) em dioxano (40 mL) foi degaseificada borbulhando N₂ por 5 minutos e a seguir foi aquecida sob condições de vedação até 95 °C por 14 h. Ao esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura, e foi seca em Na₂SO₄. Concentração e purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (2/3) produziu 4-cloro-N-(2-metoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (2,3 g). MS $[M+H]^+$: 387,8; t_R = 3,15 min. (método 1).

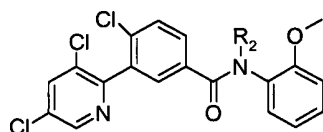
Passo 17B: 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-benzamida

Uma solução de Na_2CO_3 2N (5,85 mL) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (340 mg, 0,29 mmol) foi adicionada a uma mistura degaseificada de 4-cloro-N-(2-metoxifenil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (2,2 g, 5,85 mmol) e 2-bromo-3,5-dicloropiridina (1,47 g, 6,44 mmol) em tolueno (30 mL) e EtOH (6 mL). A mistura foi aquecida a 100 °C por 12 h. Ao esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura, e foi seca em Na_2SO_4 . Depois da filtração e concentração a mistura foi ressuspensa em EtOAc, filtrada, lavada com EtOAc (3x), MeOH e éter para produzir 1,6 g de 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-benzamida. MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406,9; t_R = 3,03 min. (método 1).

10 Passo 17C: Éster metílico do ácido [[4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzoil]-(2-metoxifenil)-amino]-acético

Em 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-benzamida (40 mg, 0,1 mmol) em DMF (0,6 mL) a 0-5 °C, NaH (8 mg, 0,2 mmol, 60% em óleo mineral) foi adicionado e a mistura foi agitada por 25 min em RT. Ao adicionar acetato de bromometila (21 μL , 0,2 mmol), a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. Adição de MeOH (0,3 mL) foi seguida por filtração e purificação em HPLC preparativo para produzir o éster metílico do ácido [[4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzoil]-(2-metoxifenil)-amino]-acético 17.1.

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima:

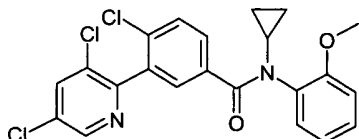


Ex.	R ₂	MS (M+H) ⁺	t _R (min) método 2
17-1	Éster metílico do ácido acético	478,6	9,92
17-2	Etil	434,7	8,73
17-3	Éster metílico do ácido 4-butírico	506,7	8,68

20

Exemplo 18

4-cloro-N-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-benzamida



Passo 18A: Éster metílico do ácido 3-bromo-4-clorobenzóico

A uma suspensão de ácido 3-bromo-4-clorobenzóico (10 g, 42,6 mmol) em MeOH (100 mL) esfriada com banho de gelo, cloreto de acetila foi adicionado (30,4 mL, 0,43 mol) gota a gota. A mistura foi a seguir agitada em temperatura ambiente por 12 h e concentrada para produzir o éster metílico do ácido 3-bromo-4-clorobenzóico como um sólido amarelo.

25

(10,6 g). RMN (CDCl_3), δ , 8,28 (1H, s), 7,91(1H, brs), 7,52(1H, brs), 3,92(3H, s).

Passo 18B: Éster metílico do ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico

Uma mistura de éster metílico do ácido 3-bromo-4-clorobenzóico (3,13 g, 12,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,79 g, 18,8 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0,74 g, 1,0 mmol), KOAc (3,69 g, 37,7 mmol) em DMF (50 mL) foi vedada e aquecida a 95 °C por 12 h. A mistura foi dividida entre acetato e etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água, salmoura, seca em MgSO_4 . Depois da filtração e concentração, purificação por cromatografia em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (1/9) produziu o éster metílico do ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico (3,5 g). RMN (DMSO-d_6), δ , 8,19 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,99 (1H, dd, $J = 2,1, 8,4$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 3,85 (3H, s), 1,31 (12H, s).

Passo 18C: Éster metílico do ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzóico

Uma mistura de éster metílico de 2-bromo-3,5-dicloropiridina (2,72 g, 12 mmol), éster metílico do ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico (1,78 g, 6 mmol), Na_2CO_3 2N (9,0 mL, 18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,35 g, 0,3 mmol) em tolueno/etanol (30 mL/6 mL) foi vedada e aquecida a 90 °C por 12 h. A mistura foi concentrada e dividida entre acetato de etila e água. A camada de acetato de etila foi lavada com água e salmoura e foi seca em MgSO_4 . Depois da filtração e concentração, purificação por cromatografia em sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano (5/95) produziu o éster metílico do ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzóico (1,8 g). MS ($M + H$)⁺: 315,6, $t_R = 8,505$ min (método 2).

Passo 18D: Ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzóico

Uma mistura de THF (15 mL) e água (1 mL) contendo éster metílico do ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzóico (1,7 g, 5,4 mmol) e $\text{LiOH.H}_2\text{O}$ (0,68 g, 16,1 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi acidificada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e água e foi seca. A filtração e a concentração produziram ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzóico como um sólido branco (1,4 g). MS ($M + H$)⁺: 301,6, $t_R = 7,048$ min (método 2).

Passo 18E: Ciclopropil-(2-metoxifenil)-amina

A uma mistura de 2-metoxianilina (3 g, 24,3 mmol), HOAc (100 mL) e MeOH (50 mL), [(1-etoxiciclopropil)óxi]-trimetilsilano (5,6 mL, 28,0 mmol) foi adicionado gota a gota em RT. A mistura foi submetida a refluxo a 65 °C por 3 h e subsequentemente concentrada *in vacuo*.

Uma mistura de NaBH_4 (1,84 g, 48,6 mmol) em THF anidro (25 mL) foi esfriada até 5 °C e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,1 mL, 50 mmol) foi adicionado gota a gota sob atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada por 1 h a 5 °C, a seguir o óleo bruto do passo anterior dissolvido em THF (12 mL) foi adicionado gota a gota a 5 – 10 °C em um período de tempo de 20 min. A mistura foi

agitada em RT de um dia para o outro e em refluxo por 2 h, suprimida com água (100 mL) e extraída com éter (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas para produzir 4,1 g de ciclopropil-(2-metoxifenil)-amina como um óleo o qual foi usado sem purificação adicional. MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 164,0 ; $t_{\text{R}} = 2,46$ min.

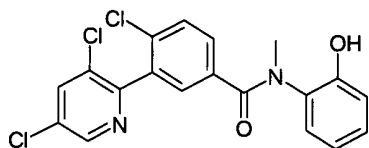
5 (método 1).

Passo 18F: 4-cloro-N-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-benzamida

Em ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzóico (60 mg, 0,2 mmol) em DCM seco (0,6 mL) DMF foi adicionada (1 gota) seguido pela lenta adição e cloreto de oxalila (30 μL , 0,34 mol). A mistura foi agitada por 2,5 h, a seguir concentrada até produzir o cloreto de 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzoíla correspondente o qual foi dissolvido em DCM (1 mL). Ciclopropil-(2-metoxifenil)-amina (55 mg, 0,34 mmol), seguido por diisopropiletilamina (71 μL , 0,4 mmol) foram adicionados lentamente. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h, concentrada e purificada por LCMS preparativo para produzir 4-cloro-N-ciclopropil-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-benzamida 18-1. MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 446,9, $t_{\text{R}} = 8,59$ min (método 2).

Exemplo 19

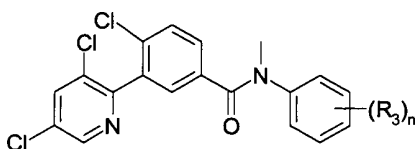
4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida

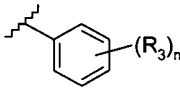


Passo 19A: 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida

20 Em ácido 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzóico (100 mg, 0,33 mmol) em DCM seco (1 mL), foi adicionada DMF (1 gota) seguido pela adição de cloreto de oxalila (35 μL , 0,40 mmol) lentamente. A mistura foi agitada por 2,5 h, a seguir concentrada para produzir cloreto de 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-benzoíla, o qual foi dissolvido em DCM (1 mL). 2-metilaminofenol (45 mg, 0,36 mmol) foi adicionado seguido pela lenta adição de diisopropiletilamina (88 μL , 0,5 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h, concentrada e purificada por CCF preparativo (DCM/MeOH = 9/1) seguido por LCMS preparativo para produzir 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida 19-1. MS $(\text{M}+\text{H})^+$: 409,0, $t_{\text{R}} = 7,55$ min (método 2).

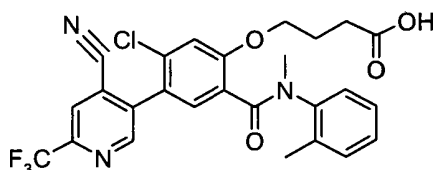
30 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.



Ex.		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método
19-1	2-hidroxifenil	409,0	7,55	2
19-2	2-metoxifenil	420,8	8,29	2
19-3	3-fluorfenil	410,7	8,40	2
19-4	4-fluorfenil	409,6	8,34	2
19-5	fenil	390,7	8,22	2
19-6	Éster metílico do ácido 2-benzóico	448,6	8,06	2
19-7	3-cloro-2-metóxi-fenil	456,6	8,78	2
19-8	2,6-dimetil-fenil	418,7	8,90	2
19-9	3-metóxi-fenil	420,7	8,21	2
19-10	2,3-dimetil-fenil	418,7	8,90	2

Exemplo 20

Ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometilpiridin-3-il)-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico

Passo 20A: Cloreto de 4-cloro-2-flúor-3-nitrobenzoíla

5 Em ácido 4-cloro-2-flúor-3-nitrobenzóico (5,0 g, 22,8 mmol) suspenso em DCM seco (60 mL) foi adicionada DMF (0,5 mL) seguido pela lenta adição de cloreto de oxalila (2,4 mL, 27,3 mmol, 2 M em DCM). A mistura foi agitada por 2 h, a seguir concentrada para produzir cloreto de 4-cloro-2-flúor-3-nitrobenzoíla como um sólido amarelo.

Passo 20B: 4-cloro-2-flúor-N-metil-5-nitro-N-o-tolilbenzamida

10 Em cloreto de 4-cloro-2-flúor-3-nitrobenzoíla em DCM (60 mL) esfriada com um banho de gelo, trietilamina (6,3 mol, 45,5 mmol) foi adicionada lentamente, seguido pela adição gota a gota de N-metil-o-toluidina (3,8 mL, 27,3 mmol). O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada por 12 h, seguido por divisão entre DCM e água. A camada orgânica foi a seguir lavada com HCl 1 N, NaHCO₃ saturado e salmoura e foi seca em MgSO₄. A concentração produziu 4-cloro-2-flúor-N-metil-5-nitro-N-o-tolilbenzamida como um sólido amarelo (6,6 g). MS: 322,8 (M+H)⁺; t_R = 2,42 min (método 1);

Passo 20C: 5-amino-4-cloro-2-flúor-N-metil-N-o-tolil-benzamida

20 Em 4-cloro-2-flúor-N-metil-5-nitro-N-o-tolilbenzamida (6,6 g, 20,3 mmol) foi agitado vigorosamente em uma mistura de água (30 mL) e THF (30 mL) contendo Na₂S₂O₄ (17,6 g, 101,2 mmol) por 12 hrs. A camada orgânica foi a seguir separada e a camada de água foi adicionalmente extraída com acetato de etila. As soluções orgânicas combinadas foram la-

vadas com salmoura e secas em MgSO_4 . A concentração produziu 5-amino-4-cloro-2-flúor-N-metil-N-o-tolil-benzamida como um sólido bruto o qual foi lavado com éter para produzir um produto amarelo claro (3,3 g). MS: 292,9 (M+H)⁺; $t_R = 1,90$ min (método 1).

Passo 20D: 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-metil-N-o-tolilbenzamida

5 A uma solução de acetonitrila (45,0 mL) contendo CuBr_2 (3,2 g, 14,3 mmol) em butilnitrito (1,7 mL, 14,3 mmol) aquecida a 65 °C com agitação foi adicionado 5-amino-4-cloro-2-flúor-N-metil-N-o-tolil-benzamida (3,2 g, 11,0 mmol) em acetonitrila (10,0 mL) gota a gota. Depois de 2 h a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente e foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl 1 N, NaHCO_3 sat e salmoura, seca em MgSO_4 e filtrada. A concentração produziu um óleo o qual foi purificado por
10 cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila em hexanos (1/5) para produzir 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-metil-N-o-tolilbenzamida como um óleo amarelo claro (3,1 g). MS: 355,8 (M+H)⁺; $t_R = 2,61$ min (método 1).

Passo 20E: 5-bromo-4-cloro-2-metóxi-N-metil-N-o-tolilbenzamida

15 Uma mistura de 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-metil-N-o-tolilbenzamida (2,5 g, 7,0 mmol) foi aquecida em MeONa/MeOH (20 mL, 25%) a 55 °C por 12 h, a seguir foi concentrada e dividida entre DCM e água. A camada orgânica foi a seguir separada, lavada com HCl 3, NaHCO_3 sat e salmoura, seca em MgSO_4 e concentrada. Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila em hexanos (1/4) produziu 5-
20 bromo-4-cloro-2-metóxi-N-metil-N-o-tolilbenzamida (2,75 g). MS: 367,8 (M+H)⁺; $t_R = 2,51$ min (método 1).

Passo 20F: 5-bromo-4-cloro-2-hidróxi-N-metil-N-o-tolilbenzamida

A uma solução de DCM (15,0 mL) contendo 5-bromo-4-cloro-2-metóxi-N-metil-N-o-tolilbenzamida (2,75 g, 7,5 mmol) a -78 °C, BBr_3 foi adicionado (38,0 mL, DCM 1M) gota a
25 gota. A mistura foi gradualmente aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 12 h. A mistura foi concentrada para produzir um sólido o qual foi lavado com éter para fornecer 5-bromo-4-cloro-2-hidróxi-N-metil-N-o-tolilbenzamida (2,6 g). MS: 353,8 (M+H)⁺; $t_R = 2,50$ min (método 1).

Passo 20G: Éster terc-butílico do ácido 4-[4-bromo-5-cloro-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico

30 Em 5-bromo-4-cloro-2-hidróxi-N-metil-N-o-tolilbenzamida (2,6 g, 7,3 mmol) em DMF seca (30 mL) K_2CO_3 (2,0 g, 7,6 mmol) foi adicionado, seguido pela adição de 4-bromobutirato de t-butila (2,0 g, 8,8 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C por 12 h e dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura, seca em MgSO_4 . Depois da filtração, concentração e purificação por cromatografia em
35 coluna em sílica gel eluindo com acetato de etila em hexanos (3/7) produziu éster terc-butílico do ácido 4-[4-bromo-5-cloro-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico (3,0 g). MS:

496,3 (M+H)⁺; t_R = 2,81 min (método 1).

Passo 20H: Éster terc-butílico do ácido 4-[5-cloro-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi]-butírico

Uma mistura de éster terc-butílico do ácido 4-[4-bromo-5-cloro-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico (3,0 g, 6,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,3 g, 9,1 mmol), Pd-Cl₂(dppf)₂ (354,0 mg, 0,48 mmol) e acetato de potássio (1,78 g, 18,2 mmol) em dioxano (30 mL) foi vedada e depois degaseificada com N₂ por 5 min, e aquecida a 95 °C por 12 h. A mistura foi filtrada em celite para remover os sólidos. O celite foi lavado por acetato de etila várias vezes. A solução combinada foi lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄ e filtrada. Concentração e purificação por cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com acetato de etila em hexanos (1/5) produziu éster terc-butílico do ácido 4-[5-cloro-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi]-butírico (3,0 g). MS: 544,0 (M+H)⁺; t_R = 2,90 min (método 1).

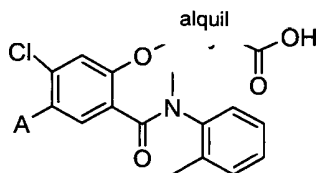
Passo 20I: Éster terc-butílico do ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-[5-cloro-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenóxi]-butírico (444,0 mg, 0,8 mmol), 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila (171,0 mg, 0,7 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (78,6 mg, 0,07 mmol), Na₂CO₃ (432,0 mg, 4,1 mmol) em dioxano (9 mL) e água (1 mL) foi degaseificado com N₂ por 5 min, vedado e aquecido a 100 °C por 12 h. A mistura foi a seguir dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄ e filtrada. Concentração e purificação por placas CCF eluindo com acetato de etila em hexanos (2/3) e novamente com placas CCF eluindo com acetonitrila/diclorometano (1/9) produziu o éster terc-butílico do ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico (410 mg) MS: 588,7 (M+H)⁺; t_R = 11,05 min (método 3).

Passo 20J: Ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico (410 mg, 0,7 mmol) foi agitado em uma mistura de ácido trifluoracético em DCM (1/1, 3 mL) por 2 h). A concentração seguida por purificação por HPLC produziu o ácido 4-[5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(metil-o-tolilcarbamoil)-fenóxi]-butírico 20-1 (62 mg). MS: 532,6 (M+H)⁺; t_R = 5,29 min (método 3). RMN (CDCl₃, reportado como o principal isômero dos rotâmeros da amida cis-trans), δ, 8,54 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,34-7,25 (1H, m), 7,18-7,14 (2H, m), 7,14-7,04 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,92 (1H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,40 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,30-2,18 (2H, m), 2,57 (3H, s).

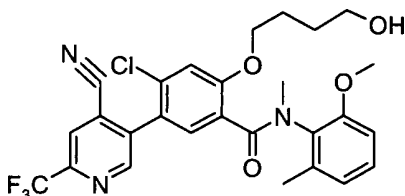
Os compostos a seguir foram semelhantemente preparados com o Exemplo 20-1:



Ex.	A	alquil	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
20-1	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	-(C ₂) ₃ -	532,6	5,29	3
20-2	4,6-dicloropiridin-3-il	-(C ₂) ₃ -	506,8	4,95	2
20-3	3-cianoquinolin-2-il	-(C ₂) ₃ -	513,9	4,60	2

Exemplo 21-1

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(4-hidroxi-butóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida



Passo 21A: Éster metílico do ácido 5-amino-4-cloro-2-fluorbenzóico

5 SOCl₂ (10,0 mL, 137,0 mmol) foi adicionado lentamente a uma mistura esfriada em
 : banho de gelo de ácido 4-cloro-2-flúor-3-nitrobenzóico (25,0 g, 114,2 mmol) em MeOH (200
 : mL). A mistura foi aquecida a 70 °C por 16 h, a seguir concentrada para produzir éster metí-
 : lico do ácido 4-cloro-2-flúor-5-nitrobenzóico (24,9 g, 0,11 mmol), o qual foi ressuspenso em
 : uma mistura de THF (200 mL) e água (200 mL). Na₂S₂O₄ (139,4 g, 0,80 mol) foi adicionado
 10 com agitação vigorosa. Depois de agitar por 2 h, a mistura foi extraída com acetato de etila e
 a camada orgânica foi lavada com água e seca em Na₂SO₄. O filtrado foi concentrado para
 produzir éster metílico do ácido 5-amino-4-cloro-2-fluorbenzóico (15,1 g). MS: 203,9 (M+H)⁺;
 t_R = 1,67 min (método 1).

Passo 21B: Éster metílico do ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluorbenzóico

15 Nitrito de isoamila (12,7 mL, 94,8 mmol) foi adicionado ao éster metílico do ácido 5-
 amino-4-cloro-2-fluorbenzóico (14,8 g, 72,9 mmol) em acetonitrila (280 mL), seguido pela
 adição de CuBr₂ (21,1 g, 94,8 mmol). A seguir a mistura foi aquecida a 65 °C com agitação
 por 2 h, seguido por partição entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi a seguir
 lavada com NaHCO₃ saturado e salmoura e foi seca com Na₂SO₄. O filtrado foi concentrado
 20 e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila/hexano
 (1/1) para produzir éster metílico do ácido 5-bromo-4-cloro-2-fluorbenzóico (14,0 g). MS:
 268,0 (M⁺) de GC-MS; t_R = 2,53 min (método 1);

Passo 21C: Ácido 5-Bromo-4-cloro-2-fluorbenzóico

Éster metílico do ácido 5-Bromo-4-cloro-2-fluorbenzóico (14,0 g, 52,4 mmol) foi agi-

tado vigorosamente em uma mistura de THF (250 mL) e NaOH 1 N (200 mL) por 16 h. A mistura foi acidificada até pH 3 com HCl 6 N, concentrada parcialmente para remover THF e a seguir extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e foi seca em Na₂SO₄. O filtrado foi concentrado para produzir o ácido 5-Bromo-4-cloro-2-fluorbenzóico (13,3 g).

Passo 21D: Cloreto de 5-bromo-4-cloro-2-fluorbenzoíla

Ácido 5-Bromo-4-cloro-2-fluorbenzóico (13,3 g, 52,6 mmol) foi convertido em cloreto de 5-bromo-4-cloro-2-fluorbenzoíla (14,0 g) usando o procedimento do Passo 2A.

Passo 21E: 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-benzamida

5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-benzamida (9,1 g) como um sólido branco foi obtida a partir do cloreto de 5-bromo-4-cloro-2-fluorbenzoíla correspondente (7,0 g, 25,8 mmol) usando o pocedimento do Passo 2B: MS: 373,8 (M+H)⁺, t_R = 2,54 min (método 1).

Passo 21F: 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida

5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida (9,0 g) foi obtida a partir da 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-benzamida (9,1 g, 24,5 mmol) correspondente usando o procedimento do Passo 2C. MS 387,8 (M+H)⁺, t_R = 2,60 min (método 1).

Passo 21G: 5-bromo-4-cloro-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida

NaH (373 mg, 9,3 mmol, 60% em óleo mineral) foi adicionado em 1,4-butanodiol (3,5 g, 38,9 mmol) em DMF seco (50 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 15 min. 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-benzamida (3,0 g, 7,8 mmol) em DMF (25 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi a seguir aquecida a 50 °C por 2 h, esfriada até a temperatura ambiente e dividida entre DCM e água. A camada orgânica foi separada, lavada com HCl 1 N, NaHCO₃ saturado e salmoura, a seguir seca em Na₂SO₄. O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado usando cromatografia em coluna com um gradiente de 50% de acetato de etila em hexanos até 100% de acetato de etila para produzir 5-bromo-4-cloro-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida (2,3 g). MS: 457,9 (M+H)⁺, t_R = 2,38 min (Método 1).

Passo 21H: 4-cloro-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida

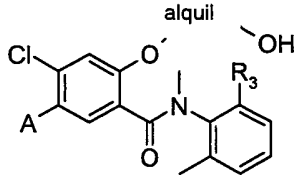
4-cloro-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida (2,0 g) foi obtida a partir da 5-bromo-4-cloro-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida (2,3 g, 5,0 mmol) correspondente usando o procedimento do Passo 2D. MS: 504,1 (M+H)⁺, t_R = 2,54 min (Método 1).

Passo 21I: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-

metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida 21-1 foi obtida a partir de 4-cloro-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida usando o procedimento de Suzuki do Passo 2E1. MS: 548,0 (M+H)⁺, t_R = 2,46 min (método 1).

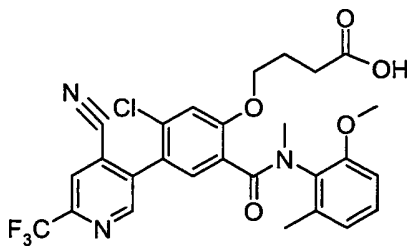
Os exemplos a seguir foram preparado de acordo com o procedimento acima.



Ex.	A	R ₃	alquil	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
21-1	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metóxi	-(C ₂) ₄ -	548,0	5,95	4
21-2	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	metóxi	-(C ₂) ₄ -	493,9	7,08	2
21-3	3-cianoquinolin-2-il	metóxi	-(C ₂) ₄ -	529,9	7,33	2
21-4	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metil	-(C ₂) ₄ -	532,2	5,78	4
21-5	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	metil	-(C ₂) ₄ -	478,2	5,38	4
21-6	3-cianoquinolin-2-il	metil	-(C ₂) ₄ -	514,2	5,54	4
21-7	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metóxi	-(C ₂) ₂ -	520,1	4,11	4
21-8	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metóxi	-(C ₂) ₃ -	534,1	7,62	2

Exemplo 22

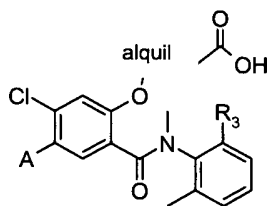
Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico



10 Passo 22A: Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil) metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico

15 Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil) metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico (12,6 mg) foi obtido a partir da oxidação de 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(4-hidroxibutóxi)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida (40,0 mg, 0,07 mmol) de acordo com o procedimento fornecido no Passo 11A. MS: 561,9 (M+H)⁺, t_R = 7,84 min (Método 2).

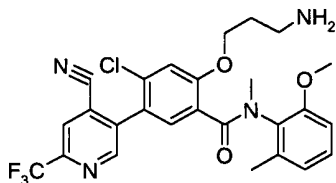
Os exemplos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento acima.



Ex.	A	R ₃	alquil	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
22-1	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metóxi	-(C ₂) ₃ -	561,9	7,84	2
22-2	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	metóxi	-(C ₂) ₃ -	507,9	7,17	2
22-3	3-cianoquinolin-2-il	metóxi	-(C ₂) ₃ -	543,9	7,41	2
22-4	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metil	-(C ₂) ₃ -	546,1	4,73	4
22-5	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	metil	-(C ₂) ₃ -	492,2	3,93	4
22-6	3-cianoquinolin-2-il	metil	-(C ₂) ₃ -	528,2	4,42	4
22-7	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metil	-(C ₂) ₃ -	546,1	4,73	4
22-8	6-ciano-4-metilpiridin-3-il	metil	-(C ₂) ₃ -	492,2	3,93	4
22-9	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metóxi	-C ₂ -	533,9	4,95	4
22-10	4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il	metóxi	-(C ₂) ₂ -	548,1	2,66	2

Exemplo 23

2-(3-aminopropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida

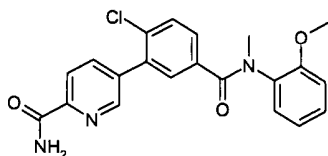


Passo 23A: 2-(3-aminopropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida

5 Trietilamina (22 μ L, 0,157 mmol) e difosforilazida (33,9 μ L, 0,157 mmol) foram adicionados ao ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil) metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico 22-1 (80 mg, 0,157 mmol) em dioxano (2 mL). A mistura foi aquecida a 100 °C por 16 h, a seguir esfriada até a temperatura ambiente e agitada com HCl
10 6 N (1 mL) por 1 h. A camada DCM foi separada, concentrada e o resíduo foi dissolvido em MeOH e purificado por HPLC-MS para produzir 2-(3-aminopropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida 23-1 como um sal de TFA (40 mg). MS: 533,0 (M+H)⁺, t_R = 5,38 min (método 4).

Exemplo 24

15 Amida do ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenil}-piridino-2-carboxílico



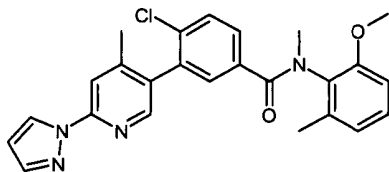
Passo 24A: Amida do ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-piridino-2-carboxílico

A uma solução de 4-cloro-3-(6-cianopiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-benzamida 2-2 (29 mg, 0,077 mmol) em THF (0,5 mL), LiOH 1N (0,5 mL) e K₂CO₃ (10 mg, 0,073 mmol) foram adicionados. Depois de agitar por 48 h em temperatura ambiente, EtOAc e água foram adicionados. A camada aquosa foi removida e a camada orgânica foi concentrada, dissolvida em MeOH e submetida a LCMS preparativo para produzir a amida do ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-piridino-2-carboxílico 24-1. MS (M+H)⁺: 396,0, t_R = 5,93 min (método 2).

Semelhantemente, a amida do ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenil}-4-metilpiridino-2-carboxílico 24-2 foi preparada a partir da 4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 2-10 correspondente. MS (M+H)⁺: 410,0, t_R = 6,12 min (Método 2).

Exemplo 25

4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-3-(4-metil-6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-benzamida



Passo 25A: 4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-3-(4-metil-6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-benzamida

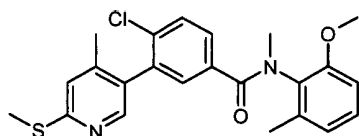
Uma mistura de 4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida 2-31 (66,0 mg, 0,16 mmol) e pirazol (12,9 mg, 0,19 mmol) foi adicionada a CuI (6,0 mg, 0,032 mmol), K₂CO₃ (43,9 mg, 0,32 mmol) e N,N'-dimetietilenodiamina (1,4 mg, 0,016 mmol) em dioxano (1 mL). O frasco reacional foi vedado e aquecido a 130 °C por 24 h. A mistura foi a seguir filtrada e purificada por HPLC produzindo 4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-3-(4-metil-6-pirazol-1-il-piridin-3-il)-benzamida 25-1 (4,5 mg). MS (M + H)⁺: 446,8, t_R = 8,60 min (Método 2).

Semelhantemente, 4-cloro-3-(6-imidazol-1-il-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida 25-2 foi preparada. MS (M+H)⁺: 446,8, t_R = 5,24 min (método 2).

Exemplo 26

4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-3-(4-metil-6-metilsulfanilpiridin-3-il)-

benzamida

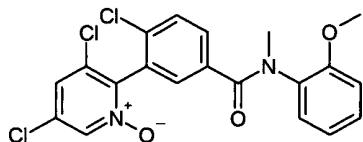


Passo 26A: 4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-3-(4-metil-6-metilsulfanilpiridin-3-il)-benzamida

Uma mistura de 4-cloro-3-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metilbenzamida 2-31 (20,0 mg, 0,048 mmol) e tiometóxido de sódio (3,3 mg, 0,048 mmol) em DMSO (1 mL) foi aquecida a 80 °C por 1 h. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e purificada por HPLC produzindo 4-cloro-N-(2-metóxi-6-metilfenil)-N-metil-3-(4-metil-6-metilsulfanilpiridin-3-il)-benzamida (4,3 mg). MS (M+H)⁺: 426,9; t_R = 7,92 min. (Método 2).

10 **Exemplo 27**

4-cloro-3-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

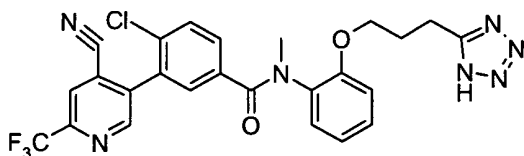


Passo 27A: 4-cloro-3-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

Uma mistura de 4-cloro-3-(3,5-dicloropiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 19-2 (30,0 mg, 0,066 mmol), peróxido de hidrogênio (10 µL, 33% em água) e ácido acético (0,2 mL) foi aquecida sob refluxo por 48 h seguido pela adição de mais peróxido de hidrogênio (10 µL, 33% em água). A mistura foi a seguir submetida a refluxo por mais 24 h. A mistura foi purificada por HPLC produzindo 4-cloro-3-(3,5-dicloro-1-oxipiridin-2-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (12,3 mg). MS (M+H)⁺: 436,6; t_R = 6,52 min. (Método 2).

20 **Exemplo 28**

4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-fenil}-benzamida



Passo 28A: 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-cianopropóxi)-fenil]-N-metilbenzamida

25 CsCO₃ (5,17 g, 15,87 mmol) foi adicionado em uma solução de 4-bromobutironitrila (0,63 mL, 6,35 mmol) e 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (1,80 g, 5,29 mmol, Passo 3B) em DMF (20 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por a-

proximadamente 16 h e foi dividida entre acetato de etila e água. A camada de acetato e etila foi separada, lavada com água e salmoura e foi seca em MgSO₄. O filtrado orgânico foi evaporado para produzir 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-cianopropóxi)-fenil]-N-metilbenzamida como um sólido amarelo claro (2,0 g). MS [M+H]⁺: 408,9; t_R = 2,39 min. (Método 1).

5 Passo 28B: 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-fenil}-benzamida

Uma mistura de 3-bromo-4-cloro-N-[2-(3-cianopropóxi)-fenil]-N-metilbenzamida (2,0 g, 4,9 mmol), azidotributilestanho (4,03 mL, 14,7 mmol) e trietilalumínio (7,74 mL, 14,7 mmol, 25% em tolueno) em tolueno (25 mL) foi aquecida a 80 °C por 5 h. A mistura foi deixada esfriar em temperatura ambiente e foi acidificada com HCl 1 N. A mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, e foi seca. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluyente: MeOH 3% em DCM) para produzir 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-fenil}-benzamida (1,93 g). MS [M+H]⁺: 451,9; t_R = 2,26 min. (Método 1).

15 Passo 28C: 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-{3-[1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida e 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-{3-[2-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida

Em 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-{2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-fenil}-benzamida (1,90 g, 4,2 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado cloreto de 2-(trimetilsilil)etóximetila (0,89 mL, 5,1 mmol) em uma porção, seguido pela adição de K₂CO₃ (1,16 g, 8,4 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 16 h e a seguir foi dividida entre acetato e etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com água e salmoura e foi seca em MgSO₄. O filtrado foi a seguir concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluyente: acetato de etila 30% em hexano) para produzir 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-{3-[1-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida e 3-bromo-4-cloro-N-metil-N-(2-{3-[2-(2-trimetilsilaniletóximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida como dois regioisômeros (mancha superior: 736 mg e mancha inferior: 785 mg). MS [M+H]⁺: 582,0; t_R = 29,2 min (método 1) para a mancha superior e MS [M+H]⁺: 582,0; t_R = 2,75 min. (método 1) para a mancha inferior.

30 Passo 28D: 4-cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(2-{3-[1 ou 2-(2-trimetilsilanil-etóximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida

O regioisômero correspondendo à mancha superior do Passo 28C (736 mg, 1,27 mmol) foi convertido na 4-cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(2-{3-[1 ou 2-(2-trimetilsilanil-etóximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida correspondente (800 mg) usando o procedimento do Passo 2D. MS [M+H]⁺: 628,1; t_R = 2,98 min (método 1).

35 Passo 28E: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-(2-{3-[1 ou 2-(2-trimetilsilaniletóximetil)-2H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida

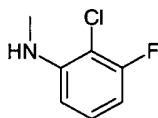
4-cloro-N-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-N-(2-{3-[1 ou 2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida (400 mg) foi convertida em 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-(2-{3-[1 ou 2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida (278 mg) usando o procedimento de Suzuki do
5 Passo 2E1. MS $[M+H]^+$: 672,0; t_R = 2,90 min. (Método 1).

Passo 28F: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-(2-{3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi}-fenil)-benzamida

4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetil-piridin-3-il)-N-metil-N-(2-{3-[1 ou 2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-tetrazol-5-il]-propóxi}-fenil)-benzamida (150 mg, 0,22 mmol) foi
10 aquecida até 70 °C em etanol (1,0 mL) contendo HCl concentrado (0,1 mL) por 30 min. A concentração e purificação por HPLC produziu 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-(2-{3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi}-fenil)-benzamida (72 mg). MS $[M+H]^+$: 542,0; t_R = 4,83 min. (Método 4).

Exemplo 29

15 Amida do ácido 5-{2-cloro-5-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-piridino-2-carboxílico



Passo 29A: N-(2-cloro-3-fluorfenil)-formamida

Uma solução de anidrido acético (10 mL, 106 mmol) e ácido fórmico (30 mL, 795 mmol) foi agitada em temperatura ambiente por 10 min. 2-cloro-3-fluoranilina (2,9 g, 20 mmol) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada a 60 °C por 1,5 h. Depois de esfriar em temperatura ambiente, os solventes foram removidos *in vacuo* e o resíduo foi redissolvido em DCM (100 mL) e foi lavado com NaHCO₃ aq. Sat até a fase aquosa ter uma medida de pH 8. A camada orgânica foi ainda lavada com água (2 x 100 mL), separada e seca em MgSO₄. A filtração e concentração *in vacuo* produziu N-(2-cloro-3-fluorfenil)-formamida (3,3
25 g, 95%) como um sólido incolor o qual não necessitou de purificação adicional. MS (M + H)⁺: 173,9, t_R = 2,04 min (Método 1).

Passo 29B: N-metil-2-cloro-3-fluoranilina

A uma suspensão agitada de 95% de hidreto de lítio e alumínio (2,19g, 58 mmol) em THF anidro (10 mL) a 0 °C uma solução de N-(2-cloro-3-fluorfenil)-formamida (2,3g, 13,2
30 mmol) em THF anidro (20 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente e foi agitada por mais 40 min. A mistura foi esfriada até 0 °C e foi suprimida pela adição sequencial de água (4 mL), 15% de NaOH aq. (2 mL), e a seguir água (4 mL). Os orgânicos foram extraídos em uma mistura de 3:1 de DCM:IPA (100 mL) e lavados com água (50 mL). A camada orgânica foi separada e seca
35 em MgSO₄. A filtração com posterior concentração *in vacuo* produziu N-metil-2-cloro-3-

fluoranilina 29-1 (2,07 g, 99%) como um óleo amarelo. MS (M+H)⁺: 160,1, t_R = 2,21 min (Método 1).

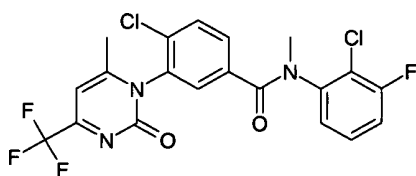
Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o processo de dois passos esboçado acima, usando as anilinas comercialmente disponíveis correspondentes.

Ex.		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
29-1	(2-cloro-3-fluorfenil)-metilamina	160,1	2,21	1
29-2	(3-cloro-5-fluorfenil)-metilamina	159,1	2,43	1
29-3	(4-flúor-2-metilfenil)-metilamina	140,1	0,98	1
29-4	(3,4-difluorfenil)-metilamina	144,0	1,59	1
29-5	(3,5-difluorfenil)-metilamina	144,0	2,29	1
29-6	(3-cloro-4-fluorfenil)-metilamina	158,0	0,88	1
29-7	(3-flúor-2-metilfenil)-metilamina	140,1	1,93	1
29-8	(3-flúor-2-metoxifenil)-metilamina	155,9	1,97	1
29-9	(2-cloro-5-fluorfenil)-metilamina	159,9	2,79	1
29-10	(2-metóxi-6-metilfenil)-metilamina	152,1	1,07	1
29-11	(2,6-dimetilfenil)-metilamina	136,1	0,65	1
29-12	(3-cloro-2-metilfenil)-metilamina	155,9	2,45	1
29-13	(2,3-difluorfenil)-metilamina	144,0	2,53	1

5

Exemplo 30

4-cloro-N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N-metil-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzamida



Passo 30A: Ácido 4-cloro-3-ureidobenzóico

10 Uma solução agitada de ácido 3-amino-4-clorobenzóico (34,2 g, 200 mmol) e uréia (24 g, 400 mmol) em ácido acético glacial (200 mL) foi aquecida a 100 °C por 24 h. A mistura foi deixada esfriar até temperatura ambiente e o precipitado resultante foi separado por filtração, lavado com água (2 x 100 mL) e éter dietílico (2 x 100 mL), a seguir seco em ar para fornecer 35 g de ácido 4-cloro-3-ureidobenzóico como um sólido cinza que foi continuado sem purificação adicional.

15

Passo 30B: Éster etílico do ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzóico

A uma suspensão agitada de ácido 4-cloro-3-ureidobenzóico (26 g, 121 mmol) em etanol (375 mL) foi adicionada 1,1,1-trifluor-2,4-pentanodiona (28 g, 182 mmol) e ácido sul-

fúrico concentrado (95%) (50 mL). A mistura reacional foi aquecida a 85 °C por 6 h. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, a mistura foi dividida entre água (500 mL) e DCM (1 L) e a isto foi adicionado NaOH 6 N aq. até atingir pH 9 – 10. A camada de DCM foi separada e seca em MgSO₄ e filtrada. A concentração *in vacuo* produziu um óleo laranja o qual foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluindo com um gradiente de 10% a 25% de EtOAc em hexanos). O sólido laranja resultante foi adicionalmente triturado com éter dietílico para produzir o éster etílico do ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzóico (3,77 g, 9%) como um sólido incolor. MS (M + H)⁺: 360,8, t_R = 2,670 min (Método 1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1H, s), 4,39 (2H, q, J = 6,9 Hz), 2,15 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz).

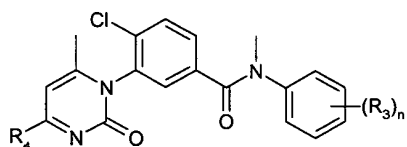
Passo 30C: Ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzóico

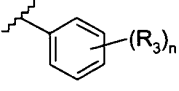
Uma solução agitada de éster etílico do ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzóico (3,34 g, 9,26 mmol) em solução e HCl 12N aq. (10 mL) foi aquecida a 85 °C por 1 h. Depois de esfriar até a temperatura ambiente, os orgânicos foram extraídos em DCM (3 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi seca em MgSO₄ e filtrada. A concentração *in vacuo* produziu um sólido amarelo, o qual foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluindo com um gradiente de 5% a 10% de MeOH em DCM, seguido por 9% de MeOH e 1% de AcOH em DCM) para produzir o ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzóico (1,0 g, 33% como um sólido cremoso. MS (M+H)⁺: 332,8, t_R = 2,364 min (Método 1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,72 (1H, s), 2,17 (3H, s).

Passo 30D: 4-cloro-N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N-metil-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzamida

Em uma solução agitada de ácido 4-cloro-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzóico (50 mg, 0,151 mmol) em 1,2-diclorometano anidro (0,5 mL) em temperatura ambiente cloreto de oxalila foi adicionado (23 mg, 0,191 mmol) seguido por uma quantidade catalítica de DMF. Depois de agitar por 40 min, uma solução de N-metil-2-cloro-3-fluoranilina 29-1 (30 mg, 0,188 mmol) em 1,2-dicloroetano (0,5 mL), seguido por 4-(dimetilamino)piridina (22 mg, 0,179 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada por 12 h. A purificação direta por LCMS preparativo em fase reversa produziu 4-cloro-N-(2-cloro-3-fluorfenil)-N-metil-3-(6-metil-2-oxo-4-trifluormetil-2H-pirimidin-1-il)-benzamida 30-1 (18 mg, 25%) como um sólido incolor. MS: 350,5, t_R = 8,75 min (Método 3); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,50 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,31 (1H, m), 7,26 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 9, 2,1 Hz), 6,79 (1H, m), 6,55 (1H, s), 3,46 (3H, s), 1,93 (3H, s).

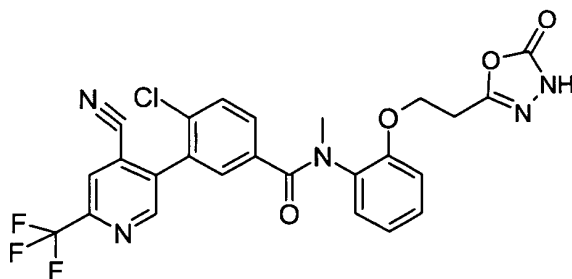
Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.



Ex.	R ₄		Massa observada	t _R (min)	Método HPLC
30-1	trifluormetil	2-cloro-3-fluorfenil	350,5	8,75	3
30-2	trifluormetil	3-cloro-5-fluorfenil	363,7	9,08	3
30-3	trifluormetil	4-flúor-2-metilfenil	452,8	6,95	2
30-4	trifluormetil	3,4-difluorfenil	343,8	7,19	3
30-5	trifluormetil	3,5-difluorfenil	330,1	6,29	3
30-6	trifluormetil	3-cloro-4-fluorfenil	313,7	8,53	3
30-7	trifluormetil	3-flúor-2-metilfenil	453,8	6,95	3
30-8	trifluormetil	3-flúor-2-metoxifenil	340,2	8,06	3
30-9	trifluormetil	2-cloro-5-fluorfenil	474,2	8,53	3
30-10	trifluormetil	2-metóxi-6-metilfenil	465,6	8,46	3
30-11	trifluormetil	2,6-dimetilfenil	450,2	8,63	3
30-12	trifluormetil	3-cloro-2-metilfenil	469,8	7,28	3
30-13	trifluormetil	2,3-difluorfenil	457,9	8,15	3
30-14	trifluormetil	2,3-dimetilfenil	449,8	7,03	2
30-15	trifluormetil	2-metoxifenil	451,7	6,47	2
30-16	trifluormetil	2-fluorfenil	439,7	6,48	2
30-17	trifluormetil	3-fluorfenil	439,7	6,57	2
30-18	metil	2,3-dimetilfenil	395,8	5,25	2

Exemplo 31

4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-benzamida



Passo 31A: Éster terc-butilíco do ácido N'-[3-(2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenóxi]-propionil]-hidrazinocarboxílico

5

EDCI (19,9 mg, 0,104 mmol) foi adicionado à uma solução de ácido 3-(2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fenóxi)-propiónico 11-4 (36,3 mg,

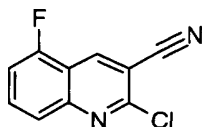
0,069 mmol), carbazato de t-butila (13,7mg, 0,104 mmol), HOBt (14,0 mg, 0,104 mmol) e Na₂CO₃ (8,7 mg, 0,104 mmol) em uma mistura de DMF (1 mL) e diclorometano (4 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 16 h e foi dividida entre acetato de etila e água. A camada de acetato de etila foi separada, lavada com água e salmoura e foi seca em MgSO₄. O filtrado orgânico foi evaporado e purificado por placa de CCF preparativa eluído com hexano e acetato de etila (1/1) para produzir o éster terc-butílico do ácido N'-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propionil]-hidrazinocarboxílico (40,1 mg, 94%). MS [M+H]⁺: 619,0; t_R = 2,40 min. (método 1).

10 Passo 31B: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-benzamida

Éster terc-butílico do ácido N'-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-propionil]-hidrazinocarboxílico (40,1 mg, 0,065 mmol) foi agitado em HCl 4 N em dioxano (5 mL) por 2 h e foi concentrado. O resíduo foi suspenso em tolueno (5 mL) contendo DIPEA (25,2 mg, 0,19 mmol). Fosgene (20% em tolueno, 8,2 µL, 0,077 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em RT por 24 h. A mistura foi concentrada por LCMS preparativo em fase reversa para produzir 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-diidro-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etóxi]-fenil}-benzamida 31-1 (17 mg). MS [M+H]⁺: 544,1; t_R = 5,11 min. (Método 3)

Exemplo 32

20 2-cloro-5-fluorquinolina-3-carbonitrila



Passo 32A: (2-amino-6-fluorfenil)-metanol

LAH (987 mg, 26 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução de ácido 2-amino-6-fluorbenzóico (2,69 g, 17,3 mmol) em THF seco (20 mL) a 0 °C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por aproximadamente 1 h e esfriada até 0 °C novamente. Na₂SO₄·10H₂O (10 g) g foi adicionado lentamente com agitação por 20 minutos. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com THF. A solução foi concentrada para produzir um sólido amarelo como (2-amino-6-fluorfenil)-metanol (2,49 g). MS [M-OH]⁺: 124,1; t_R = 0,57 min. (método 1)

Passo 32B: 2-amino-6-fluorbenzaldeído

30 Em (2-amino-6-fluorfenil)-metanol (2,49 g, 17,3 mmol) em diclorometano (30 mL) MnO₂ foi adicionado (3,01 g, 34,7 mmol, ativado). A mistura foi submetida a refluxo por 3 h e a seguir filtrada em celite. A mistura foi concentrada e purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluído com 30% de acetato de etila em hexano) para produzir 2-amino-6-fluorbenzaldeído como um sólido amarelo (1,23 g). t_R = 2,20 min. (método 1).

Passo 32C: 5-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbonitrila

A uma solução em MeOH (60 mL) contendo 2-amino-6-fluorbenzaldeído (1,19 g, 8,6 mmol) e cianoacetato de metila (0,91 mL, 10,3 mmol) metóxido de sódio foi adicionado (2,93 mL, 12,8 mmol, 25% em MeOH). A mistura foi agitada em rt por 16 h. Os precipitados amarelos resultantes foram filtrados, lavados com MeOH e a seguir agitados em HCl 1 N (75 mL) por 2 h em RT. O sólido foi filtrado, lavado com água e seco *in vacuo* para produzir 5-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbonitrila (1,2 g) como um sólido branco MS $[M+H]^+$: 189,1; t_R = 2,00 min. (Método 1).

Passo 32D: 2-cloro-5-fluorquinolino-3-carbonitrila

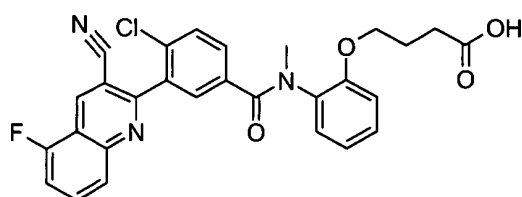
5-flúor-2-oxo-1,2-diidroquinolina-3-carbonitrila (0,80 g, 4,3 mmol) foi aquecida em $POCl_3$ (10 mL) por 3 h. A mistura foi concentrada e dividida em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, lavada com $NaHCO_3$, seca e concentrada. O resíduo foi cristalizado a partir de uma mistura de hexano e acetato de etila para produzir 2-cloro-5-fluorquinolina-3-carbonitrila 32-1 como um sólido branco (0,83 g). RMN 1H ($CDCl_3$), δ , 8,82 (1H, s), 7,83 - 7,92 (2H, m), 7,33-7,41 (1H, m).

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.

Ex.		MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
32-1	2-cloro-5-fluorquinolina-3-carbonitrila	207,0	2,40	1
32-2	2-cloro-8-fluorquinolina-3-carbonitrila	207,2	2,38	1
32-3	2-cloro-5,6,7,8-tetrafluorquinolina-3-carbonitrila	-	2,56	1

Exemplo 33

Ácido 4-(2-[[4-cloro-3-(3-ciano-5-fluorquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-butírico

Passo 33A: 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (síntese alternativa ao Passo 3B)

Cloreto de 3-bromo-4-clorobenzoíla (Passo 2A, 106,9 mmol) em acetonitrila (300 mL) foi adicionado gota a gota durante 30 minutos a uma solução sob agitação vigorosa de 2-metilaminofenol (15,1 g, 122,9 mmol) e $NaHCO_3$ (18,0 g, 213,7 mmol) em acetonitrila (200 mL) e água (200 mL). A mistura foi agitada por mais 1 h e a seguir concentrada para remover a acetonitrila. O sólido foi filtrado, lavado com HC (1 N, 600 mL) e água (500 mL) e seco.

O sólido foi dissolvido em diclorometano (500 mL) e n-butilamina (20 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em RT por 16 h e concentrada. O resíduo foi parcialmente purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluindo com 20% a 35% de acetato de etila em hexano) e a seguir cristalizado a partir de hexano/acetato de etila (75/25) para produzir 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (20,5 g) como um sólido branco. MS [M+H]⁺: 339,7/341,8; t_R = 2,19 min. (Método 1).

Passo 33B: Éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenóxi}-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenóxi}-butírico (6,24 g) foi semelhantemente preparado de acordo com o Passo 3C como um sólido amarelo claro a partir de 3-bromo-4-cloro-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (7,9g, 23,2 mmol). MS [M-*terc-but*]⁺: 426,0/428,0; t_R = 2,69 min. (Método 1).

Passo 33C: Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico (5,36 g) foi semelhantemente preparado de acordo com o passo 2D a partir do éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenóxi}-butírico (6,23 g, 12,9 mmol). MS [M+H]⁺: 530,2; t_R = 2,72 min. (método 1).

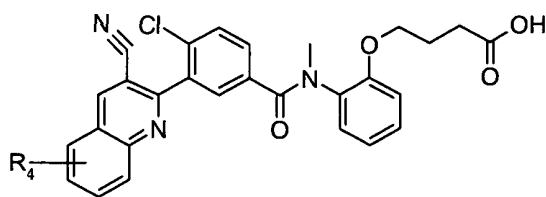
Passo 33D: Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-ciano-5-fluorquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-ciano-5-fluorquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico (80,2 mg) foi semelhantemente preparado de acordo com o Passo 15D a partir de éster terc-butílico do ácido 4-{2-[(3-bromo-4-clorobenzoil)-metil-amino]-fenóxi}-butírico (106,4 mg, 0,2 mmol) e 2-cloro-5-fluorquinolino-3-carbonitrila 32-1 (41,5 mg, 0,2 mmol). MS [M+H]⁺: 574,3; t_R = 2,97 min. (Método 1).

Passo 33E: Ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-ciano-5-fluorquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico

Éster terc-butílico do ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-ciano-5-fluorquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico (80,2 mg) foi agitado em ácido trifluoracético 50% em dicloroetano (2 mL) por 2 h e purificado por LCMS preparativo de fase reversa para produzir o ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(3-ciano-5-fluorquinolin-2-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-butírico 33-1 (22,9 mg). MS [M+H]⁺: 518,4; t_R = 3,47 min (método 3).

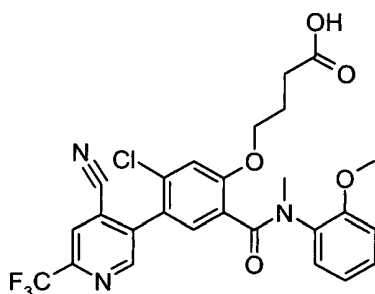
Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima.



Ex.	R ₄	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
33-1	5-flúor	518,4	3,47	3
33-2	8-flúor	518,3	3,41	3
33-3	5,6,7,8-tetraflúor	572,4	3,72	3

Exemplo 34

Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil] fenóxi}-butírico



Passo 34A: Éster 3-terc-butoxicarbonilpropílico do ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico

5

Uma mistura de ácido 5-bromo-4-cloro-2-hidroxibenzóico (5 g, 19,9 mmol), éster terc-butílico do ácido 4-bromobutírico (13,2 g, 59,7 mmol) e K₂CO₃ (11,1 g, 79,6 mmol) em DMF (100 mL) foi aquecida a 80 °C por 2 dias. O sólido foi removido por filtração. A solução foi concentrada e purificada por cromatografia flash em sílica gel (eluindo com 20% de acetato de etila em hexano) para produzir o éster 3-terc-butoxicarbonilpropílico do ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico (8,2 g). MS [M- iso-buteno+H]⁺: 480,9; t_R = 3,32 min. (método 1).

Passo 34B: Ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico

15

Uma mistura de éster 3-terc-butoxicarbonilpropílico do ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico (8,2 g, 15,3 mmol) e LiOH (19,1 mL, 4 N, 76, mmol) em THF (150 mL) foi agitada em RT por 16 h. A mistura foi acidificada por NaHSO₄ saturado (50 mL) e extraída com acetato de etila. A camada de acetato e etila foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluindo com acetato de etila 50% em hexano), seguido por cristalização em hexano/acetato de etila (10/1) para produzir ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico como cristais brancos (2,5 g). MS [M -(iso-buteno+OH)]⁺: 320,8; t_R = 2,38 min. (método 1)

20

Passo 34C: Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 5-bromo-2-(3-terc-

butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico

A uma solução de diclorometano sob agitação (40 mg) contendo ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico (2,3 g, 5,9 mmol) e 2-(trimetilsilil)-etanol (1,8 g, 8,9 mmol), dicioexilcarbodiimida (1,83 g, 8,9 mmol) e DMAP (108 mg, 0,9 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em RT por 16 h e foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash em sílica gel (eluindo com acetato de etila 20% em hexano) para produzir éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico (3,2 g). MS íon (APCI): 482,0, 441,0, 410,9. $t_R = 3,61$ min (Método 1)

10 Passo 34D: Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico

Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico (2,7 g) foi semelhantemente preparado de acordo com o Passo 2D a partir de éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico (3,2 g). MS íon (APCI): 513,2, 459,1; $t_R = 3,62$ min. (Método 1).

15 Passo 34E: Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico

Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico (1,3 g) foi semelhantemente preparado de acordo com o passo 2E.1 ou Passo 3E a partir de éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 5-bromo-2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-clorobenzóico (2,2 g). MS íon (APCI): 501,1; $t_R = 3,59$ min (Método 1).

20 Passo34F: Ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico

Uma mistura de éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico (1,3 g, 2,2 mmol) e fluoreto de tetrabutílamônio (6,6 mL, 6,6 mmol, 1 M em THF) em THF (20 mL) foi agitada em RT por 30 minutos. A mistura foi a seguir concentrada e diluída com éter. A camada de éter foi lavada com água, seca e concentrada para produzir o ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico (0,8 g). MS $[M+H]^+$: 485.1; $t_R = 2,96$ min (método 1)

30 Passo 34G: Ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico

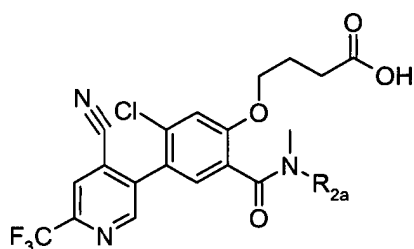
Uma mistura de ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilpropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico (30 mg, 0,06 mmol), 2-metóxi-N-metilnilina (9,4 mg, 0,07 mmol), trietilamina (12,5 mg, 0,12 mmol) e hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HATU, 35 mg, 0,09 mmol) em diclorometano (1 mL) contendo DMF (0,1 mL) foi agitada em RT por 16 h. A mistura foi a seguir dividida em água e dicloro-

metano. A camada orgânica foi lavada com água, seca e concentrada para produzir o éster terc-butílico do ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico bruto.

5 Alternativamente, 2-metoxianilina foi usada na formação de amida, seguido pela realização de N-metilação de acordo com o Passo 2C para produzir o mesmo intermediário.

O material bruto acima foi agitado em 50% de ácido trifluoracético em diclorometano (1 mL) por 2 h e a seguir purificado por LCMS preparativo em fase reversa para produzir ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico 34-1 (4,5 mg).

10 Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima:

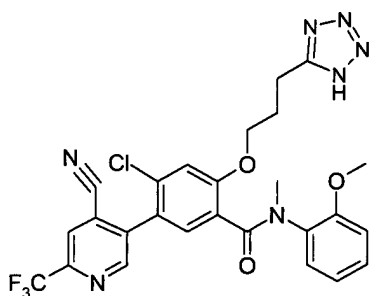


Ex.	R _{2a}	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
34-1	2-metoxifenil	548,3	3,91	3
34-2	4-cloro-2-metoxifenil	582,3	4,06	3
34-3	2-trifluormetoxifenil	602,3	4,08	3
34-4	4-flúor-2-metoxifenil	566,3	3,70	3
34-5	2-metoximetilfenil	562,2	3,49	3
34-6	3-cloro-2-metoxifenil	582,0	8,20	2
34-7	5-cloro-2-metoxifenil	582,0	8,10	2
34-8	fenil	518,3	3,81	3
34-9	4-cloro-2-metoximetilfenil	596,1	3,82	3
34-10	2-metoxicarbonilfenil	576,2	3,35	3
34-11	3-flúor-2-metóxifenil	566,8	3,70	3
34-12	5-metil-2-metóxifenil	562,4	3,74	3
34-13	2,5-dimetóxifenil	577,6	3,53	3
34-14	2,4-dimetóxifenil	577,6	3,67	3
34-15	2-oxazol-5-ilfenil	585,7	3,37	3
34-16	2-furan-2-ilfenil	584,4	3,83	3
34-17	benzyl	523,3	3,90	3
34-18	2-piridil	519,3	3,51	3
34-19	6-metoxipiridin-2-il	549,2	3,43	3

Ex.	R _{2a}	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
34-20	3-metilpiridin-2-il	532,8	3,39	3
34-21	6-metilpiridin-2-il	532,8	3,12	3
34-22	metil	455,7	2,95	3
34-23	3-metilbutil	512,0	3,69	3
34-24	2-metoxietil	500,1	3,09	3
34-25	ciclopropilmetil	496,0	3,47	3
34-26	6-flúor-2-metoxifenil	566,1	3,73	3

Exemplo 35

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida

Passo 35A: 5-bromo-4-cloro-2-hidróxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

5 A uma solução de diclorometano sob agitação (40 mL) contendo ácido 5-bromo-4-cloro-2-hidroxibenzóico (2,0 g, 8,0 mmol), foram adicionados trietilamina (2,2 mL, 16,0 mmol), HATU (4,5 g, 12 mmol) e 2-metoxil-N-metilanilina (1,19 g, 8,7 mmol). A mistura foi agitada em RT por 16 h e água foi adicionada. A camada orgânica foi separada, lavada com NaHCO₃, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluindo com acetato de etila 20% em hexano para produzir 5-bromo-4-cloro-2-hidróxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (300 mg). MS [M+H]⁺: 371,9; t_R = 2,60 min (método 1).

15 Alternativamente, uma mistura de ácido 5-bromo-4-cloro-2-hidroxibenzóico (5 g, 19,9 mmol), 2-metóxi-N-metilanilina (3,13g, 22,9 mmol) e P₂O₅ (5,36 g, 37,8 mmol) em xileno anidro foi aquecida a 60 °C por 2 h e a seguir submetida a refluxo por 17 h. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluída com acetato de etila em hexano (20%) para produzir 5-bromo-4-cloro-2-hidróxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (3,3 g).

Passo 35B: 5-bromo-4-cloro-2-(3-cianopropóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

20 A uma solução de DMF (6 mL) contendo 5-bromo-4-cloro-2-hidróxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (300 mg, 0,81 mmol) foi adicionada 4-bromobutironitrila (0,096 mL, 0,97 mmol) e K₂CO₃ (223 mg, 1,62 mmol). A mistura foi aquecida a 50 °C por 8 h. 0,5 eq. adicional de 4-bromobutironitrila e 0,5 eq. de K₂CO₃ foram adicionados e a mistura

foi aquecida por mais 8 h. A mistura foi diluída com dicloroetano, lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel para produzir 5-bromo-4-cloro-2-(3-cianopropóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (241 mg). MS [M+H]⁺: 439,1; t_R = 2,62 min (método 1).

5 Passo 35C: 5-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida

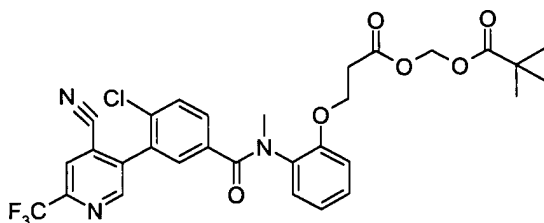
5-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida (226 mg) foi semelhantemente preparada de acordo com o Passo 28B da 5-bromo-4-cloro-2-(3-cianopropóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida correspondente (241 mg). MS [M+H]⁺: 482,1; t_R = 2,48 min (método 1).

10 Passo 35D: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida 35-1 foi preparada a partir de 5-bromo-4-cloro-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(1H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida através de reações passo a passo compreendendo os passos 28C, D, E e F. MS [M+H]⁺ : 572,2; t_R = 7,48 min (método 2).

Exemplo 36

20 Éster 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propioniloximetílico do ácido 2,2-dimetilpropiónico



Passo 36A: Éster 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-propioniloximetílico do ácido 2,2-dimetilpropiónico

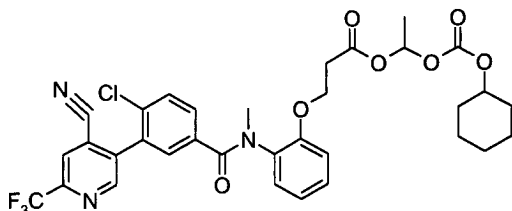
Uma mistura de ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico 11-4 (500 mg, 0,95 mmol), pivalato de clorometila (276,4 µL, 1,9 mmol), trietilamina (399 µL, 2,85 mmol), NaI (142,5 mg, 0,95 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada em RT por 2 dias. Acetato e etila foi adicionado e a mistura foi lavada com água e salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash em sílica gel eluindo com acetato e etila 20% em hexano para produzir o éster 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-propioniloximetílico do ácido 2,2-dimetilpropiónico 36-1 como uma espuma branca. MS [M+H]⁺: 618,2; t_R = 32,7 min (método 5).

Semelhantemente, éster 2,2-dimetilpropioniloximetílico do ácido 4-{5-cloro-4-(4-

ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico 36-2 foi preparado a partir de 34-1. MS $[M+H]^+$: 662,2; t_R = 6,87 min (método 3).

Exemplo 37

5 Éster 1-cicloexiloxycarboniloxietílico do ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico



Passo 37A: Éster 1-cicloexiloxycarboniloxietílico do ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico

Uma mistura de ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metilamino}-fenóxi)-propiónico 11-4 (500 mg, 0,95 mmol), éster 1-cloroetilcicloexílico do ácido carbônico (393 mg, 1,9 mmol), trietilamina (399 μ L, 2,85 mmol), e NaI (142,5 mg, 0,95 mmol) em DMF (5 mL) foi agitada a 60 °C por 1 dia. Acetato de etila foi adicionado e a mistura foi lavada com água e salmoura, seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluindo com acetato de etila 20% em hexano para produzir éster 1-cicloexiloxycarboniloxietílico do ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico 37-1. MS $[M+H]^+$: 674,2; t_R = 35,7 min (método 5).

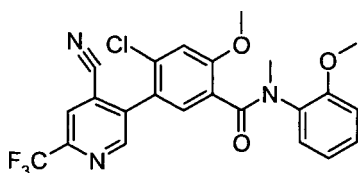
Semelhantemente, éster 1-isopropoxycarboniloxietílico do ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico 37-2 foi preparado a partir de 11-4 e éster 1-cloroetilisopropílico do ácido carbônico. MS $[M+H]^+$: 634,2; t_R = 32,5 min (método 5).

Semelhantemente, éster 1-cicloexiloxycarboniloxietílico do ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico 37-3 foi preparado a partir de 34-1. MS $[M+H]^+$: 718,3; t_R = 7,23 min (método 3).

Semelhantemente, éster 1-isopropoxycarboniloxietílico do ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-butírico 37-4 foi preparado a partir de 34-1. MS $[M+H]^+$: 678,3; t_R = 6,73 min (método 3).

Exemplo 38

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida



Passo 38A: Éster metílico do ácido 4-cloro-2-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico

Éster metílico do ácido 4-cloro-2-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico (9,8 g) foi preparado a partir do éster metílico do éster metílico do ácido 5-bromo-4-cloro-2-metoxibenzóico (10,0 g) de acordo com o procedimento do passo 2D. MS [M+H]⁺: 327,1; t_R = 2,96 min (método 1).

Passo 38B: Éster metílico do ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico

Éster metílico do ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico (5,5 g) foi preparado de acordo com o passo 2E.1 a partir do éster metílico do ácido 4-cloro-2-metóxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico (9,8 g) e 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila 1-1 (7,6 g). MS [M+H]⁺: 371,0; t_R = 2,83 min (método 1)

Passos 38C: Ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico

Uma mistura de éster metílico do ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico (1,2 g, 3,2 mmol) e hidróxido e trimetilestanho (1,75 g, 9,7 mmol) em 1,2-dicloroetano (50 mL) foi aquecida até 80 °C em um tubo vedado por 4 h. 5,0 eq. de hidróxido de trimetilestanho adicionais foram adicionados e a mistura foi aquecida por um total de 48 h. A mistura foi então esfriada até RT, suprimida com HCl (2N, 40 mL) e diluída com 1,2-dicloroetano. A camada orgânica foi separada, seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluindo com diclorometano:metanol (9:1) para produzir ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico (723 mg). RMN (CDCl₃) δ, 8,82 (1H,s), 7,94 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,20 (1H,s), 3,90 (3H, s).

Passo 38C: Ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico (síntese alternativa):

N₂ foi borbulhado por uma solução de THF (8 mL) e água (2 mL) contendo ácido 5-carbóxi-2-cloro-4-metoxifenilborônico (460,8 mg, 2,0 mmol) e 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila 1-1 (478 mg, 1,9 mmol) por 10 minutos. K₃PO₄ (1,2 g, 5,7 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (82,7 mg, 0,28 mmol), e Pd₂dba₃ (91,0 mg, 0,1 mmol) foram adicionados sob atmosfera de N₂. A mistura foi vedada, agitada em RT por 3 h e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, seca em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluindo com MeOH 10% em diclorometano para produzir o ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico (301 mg).

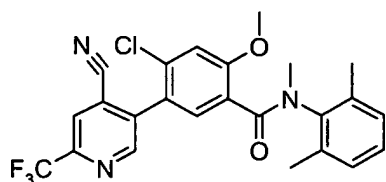
Semelhantemente, ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico foi preparado de acordo com o procedimento acima a partir de ácido 5-carbóxi-2-cloro-fenilborônico e 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila 1-1.

Passo 38D: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

A uma mistura de 2-metoxil-N-metilaniлина (27,7 mg, 0,2 mmol) e Et₃Al (196 μL, 1,9 M em tolueno, 0,2 mmol) em 1,2-dicloroetano (1 mL) a qual foi pré-aquecida a 50 °C por 10 min sob atmosfera de N₂, éster metílico do ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico (50 mg, 0,14 mmol) foi adicionado. A mistura foi vedada em atmosfera de N₂ e aquecida a 80 °C por 16 h. Ao esfriar até RT, a mistura foi suprimida com HCl 2 N (5 mL) e diluída com 1,2-dicloroetano. A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado por LCMS preparativo de fase reversa para produzir 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 38-1 (4,9 mg). MS [M+H]⁺ 475,9; t_R = 5,91 min (método 3).

Exemplo 39

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-metóxi-N-metilbenzamida



15 Passo 39A: Cloreto de 4-cloro-2-metóxi-5-(6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoíla

A uma solução em diclorometano sob agitação (5 mL) contendo ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metoxibenzóico (Passo 38C ou 38C.1, 436 mg, 1,2 mmol), foram adicionadas 2 gotas DMF e então cloreto de oxalila (128 μL, 1,5 mmol) sob N₂. A mistura foi agitada em RT por 2 horas e concentrada para produzir cloreto de 4-cloro-2-metóxi-5-(6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoíla como um sólido, o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

Semelhantemente, cloreto de 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoíla foi preparado a partir do ácido 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzóico (Step 38C.1).

25 Passo 39B: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxibenzamida

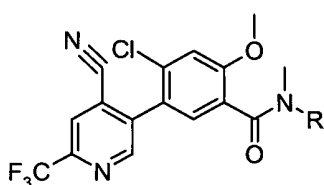
Em cloreto de 4-cloro-2-metóxi-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoíla (70 mg, 0,19 mmol) em DCM (0,5 mL) foram adicionados trietilamina (39 μL, 0,28 mmol) e 2,6-dimetilanilina (28 μL, 0,22 mmol). A mistura foi agitada em rt por 12 h e foi purificada por placa de CCF prep eluindo com acetato de etila em hexano (30%) para produzir 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxibenzamida (55,0 mg). MS [M+H]⁺ 460,2; t_R = 2,85 min (método 1).

Passo 39C: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-metóxi-

N-metilbenzamida

Em 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxibenzamida (55,0 mg, 0,12 mmol) em DMF seco (0,5 mL) foi adicionado NaH (9,6 mg, 0,32 mmol) e iodometano (0,15 mL, 0,24 mmol). A mistura foi agitada em rt de um dia para o outro, suprimida com 0,5 mL de MeOH e 2 gotas de ácido trifluoracético, e purificada por LCMS preparativo de fase reversa para produzir 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2,6-dimetilfenil)-2-metóxi-N-metilbenzamida 39-1 (8,3 g). MS $[M+H]^+$ 471,1; t_R = 6,25 min (método 3).

Os compostos a seguir foram preparados de acordo com o procedimento descrito acima, onde em alguns casos o passo 39C não foi necessário devido à disponibilidade da N-metilamina.

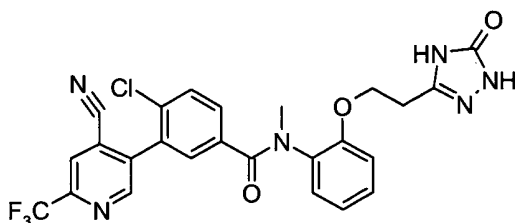


Ex.	R	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
39-1	2,6-dimetilfenil	474,1	6.25	3
39-2	2-metoxicarbonilfenil	504,2	5.82	3
39-3	2,6-dimetoxifenil	506,1	5.81	3
39-4	2-flúor-6-metoxifenil	494,2	6.03	3
39-5	5-flúor-2-metoxifenil	494,2	6.02	3
39-6	2,6-difluorfenil	482,2	6.10	3
39-7	fenil	446,1	5.91	3
39-8	5-cloro-2-metoxicarbonilfenil	538,1	6.24	3
39-9	2-(2,2,2-trifluoretóxi)-fenil	544,2	6.18	3
39-10	2-metóxi-6-metilfenil	490,2	6.10	3
39-11	5-flúor-2-metilfenil	478,1	6.17	3
39-12	2-oxazol-5-ilfenil	513,1	5.53	3
39-13	3-metoxipiridin-2-il	477,1	6.85	2
39-14	Piridin-2-il	447,2	5.33	3
39-15	benzil	460,3	6.11	3
39-16	2-fluorbenzil	478,3	6.17	3
39-17	2-metoxibenzil	490,3	6.20	3
39-18	3-metoxibenzil	490,3	6.11	3
39-19	2-(2-dimetilaminoetóxi)-benzil	547,3	6.02	3
39-20	4-metoxipiridin-3-il	477,3	5.01	3

Ex.	R	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
39-21	3-metilpiridin-2-il	461,2	5.29	3
39-22	benzotiazol-2-il	503,1	6.39	3
39-23	6-metoxipiridin-2-il	477,1	5.98	3

Exemplo 40

4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-benzamida



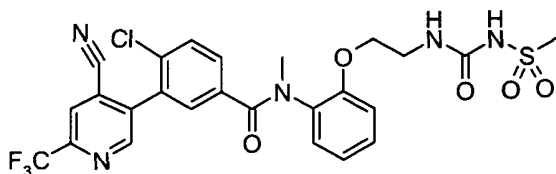
Passo 40A: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-

5 diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-benzamida

A uma solução sob agitação de diclorometano (5,0 mL) contendo 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidroxipropóxi)-fenil]-N-metil-benzamida 9-4 (304,0 mg, 0,62 mmol), foi adicionado periodinano de Dess-Martin (263,2 mg, 0,62 mmol). A mistura foi agitada em rt por 2 h. O sólido foi removido por filtração e a solução resultante foi concentrada para produzir o intermediário aldeído o qual foi redissolvido em t-BuOH (9,0 mL), seguido pela adição de água (3 mL) e NH₂NH₂ (20,5 μL, 0,65 mmol) a 0 – 5 °C. Depois da agitação adicional em RT por 30 min, a mistura foi tratada com NaOCN (64,5 mg, 0,99 mmol) e ácido acético (71,7 μL, 1,24 mmol) a 10 °C e agitada por mais 2 h na mesma temperatura. Uma solução de alvejante a 10% (0,37 mL, 0,62 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada em rt por 2 dias. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila e purificada por placa de CCF preparativa eluindo com MeOH 5% em diclorometano para produzir a 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(5-oxo-4,5-diidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il)-etóxi]-fenil}-benzamida 40-1 (63,4 mg). MS [M+H]⁺ 543,2; t_R = 6,46 min (método 2).

Exemplo 41

20 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-{2-[2-(3-metilsulfonilureido)-etóxi]-fenil}-N-metilbenzamida



Passo 41A: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-{2-[2-(3-

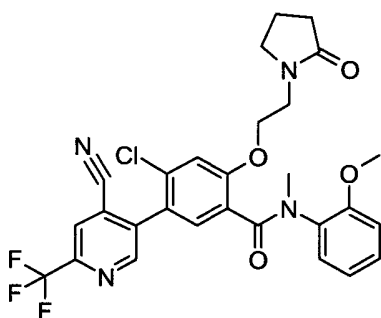
metilsulfonilureido)-etóxi]-fenil}-N-metilbenzamida

A uma mistura de ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoi]-

metilamino}-fenóxi)-propiónico 11-4 (272,9 mg, 0,54 mmol), $C_3SO_2NH_2$ (51,5 mg, 0,54 mmol) e K_2CO_3 (224,4 mg, 1,63 mmol) em dioxano (4,0 mL), foi adicionado difenilfosforil azida (141 μ L, 0,65 mmol). A mistura foi aquecida até 85 °C por 3 h, diluída com água, acidificada até pH 3 por solução aquosa de $NaHSO_4$ e a seguir extraída com acetato de etila. A solução orgânica foi a seguir seca, concentrada e purificada por placa de CCF preparativa eluindo com MeOH 4% em diclorometano para produzir 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-{2-[2-(3-metilsulfonilureido)-etóxi]-fenil}-N-metilbenzamida 41-1 (20,5 mg). MS $[M+H]^+$ 596,3; $t_R = 7,29$ min (método 2).

Exemplo 42

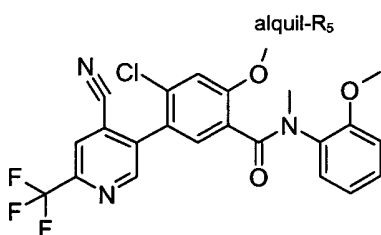
10 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida



Passo 42A: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida

15 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etóxi]-benzamida 42-1 foi preparada de acordo com o Passo 21A ao Passo 21G do Exemplo 21. MS: 573,3(M+H)⁺, $t_R = 5,36$ min (método 3).

Os seguintes compostos foram preparados semelhantemente:

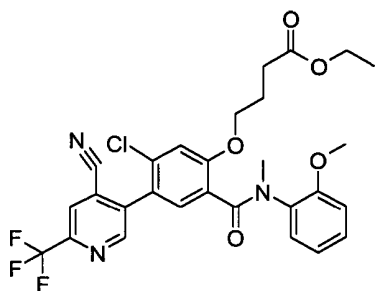


Ex.	-Alquil-	-R ₅	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
42-1	-C ₂ C ₂ -	2-oxo-pirrolidin-1-il	573,3	5,36	3
42-2	-C ₂ C ₂ -	Morfolin-4-il	575,1	9,00	3
42-3	-C ₂ C ₂ -	Imidazol-1-il	556,0	5,25	3
42-4	-C ₂ C ₂ -	Piridin-2-il	568,7	5,84	3
42-5	-C ₂ C ₂ -	4-Metil-4,5-diidrotiazol-5-il	587,4	5,94	3
42-6	-C ₂ C ₂ C ₂ -	Piridin-2-il	581,6	8,38	3
42-7	-C ₂ C ₂ C ₂ -	1H-pirazol-4-il	570,2	5,56	3

Ex.	-Alquil-	-R ₅	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
42-8	-C ₂ C ₂ O-	Piridin-2-il	583,2	6,32	3
42-9	-C ₂ C ₂ C ₂ -	Piridin-4-il	581,5	5,96	3
42-10	-C ₂ C ₂ C ₂ -	Pirrol-1-il	569,4	6,92	3
42-11	-C ₂ C ₂ C ₂ -	Imidazol-1-il	570,2	5,61	3
42-12	-C ₂ C ₂ C ₂ -	pirazol-1-il	570,2	6,08	3
42-13	-C ₂ C ₂ C ₂ -	1,2,4-triazol-1-il	571,2	5,65	3
42-14	-C ₂ C ₂ C ₂ -	1-metil-1H-pirazol-3-il	584,3	5,99	3
42-15	-C ₂ C ₂ C ₂ O-	Piridin-2-il	597,1	8,67	2
42-16	-C ₂ C ₂ -	NH ₂	505,3	5,77	3
42-17	-C ₂ C ₂ -	NHMe	519,3	5,58	3
42-18	-C ₂ C ₂ (NH ₂)C ₂ -	OH	535,3	5,38	3

Exemplo 43

Éster etílico do ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-butírico



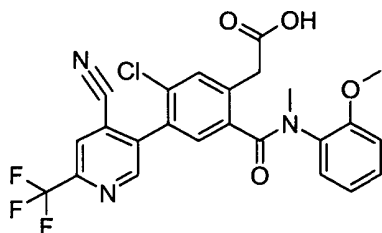
Passo 43A: Éster etílico do ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometilpiridin-3-il)-2-

5 [(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi-butírico

Em ácido 4-{5-Cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-butírico em etanol (1 mL), 10 gotas de SOCl₂ foram adicionadas. A mistura foi agitada em RT por 24 horas. O produto bruto foi purificado por LCMS preparativo de fase reversa para produzir éster etílico do ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluorometilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi-butírico 43-1 (12,2 mg). MS: [M+H]⁺ 576,3; t_R = 6,33 min (método 3).

Exemplo 44

Ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenil}-acético



Passo 44A: 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

2-Metóxi-N-metilnilina (7,4 g, 53,8 mmol) e trietilamina (10,9 g, 107,7 mmol) foram adicionados a cloreto de 5-bromo-4-cloro-2-fluorbenzoíla (Passo 21D, 11,7 g, 43,1 mmol) em DCM (200 mL) a 0 °C. A mistura foi então deixada aquecer até rt e concentrada. A mistura foi dividida em água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com solução de NaHSO₄, água e salmoura, e foi seca. Depois da filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel usando acetato de etila em hexano (50%) para produzir 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (12,5 g). MS: [M+H]⁺ 374,0/372,0; t_R = 2,70 min (método 1).

10 Passo 44B: Éster dimetílico do ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-malônico

t-BuOK (7,23 g, 64,5 mmol) foi adicionado a malonato de dimetila (8,52 g, 7,3 mL, 64,5 mmol) em DMF seca (60 mL). A mistura foi aquecida a 90 °C por 10 min para formar o sal de sódio correspondente o qual foi adicionado a uma solução de DMF (40 mL) contendo 5-bromo-4-cloro-2-flúor-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (3,0 g, 8,1 mmol) sob N₂. A mistura foi aquecida com agitação a 80 °C por 16 h, diluída com acetato de etila, lavada com água e salmoura e seca em MgSO₄. O filtrado foi concentrado e submetido à cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila em hexano (20%) para produzir o éster dimetílico do ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-malônico (1,4 g) como um óleo amarelo claro. MS: [M+H]⁺ 487,9/486,0; t_R = 2,82 min (método 1).

20 Passo 44C: Ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético

Uma mistura de éster dimetílico do ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-malônico (1,4 g, 2,8 mmol) e LiOH.H₂O (0,7 g, 16,7 mmol) foi agitada a 60 °C em uma mistura de TF (20 mL) e água (2 mL) por 24 h, a seguir acidificada por HCl 1N até pH 4. A mistura foi extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi a seguir lavada com água e salmoura, e foi seca em MgSO₄. O filtrado foi a seguir concentrada e purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluindo com MeOH 10% em DCM para produzir o ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético (427 mg). MS: [M+H]⁺ 413,9/412,0; t_R = 2,60 min (método 1)

30 Passo 44D: Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido {4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético

A uma solução de DCM (10 mL) contendo ácido 2-{4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético (427 mg, 1,0 mmol) e 2-trimetilsililetanol (183 mg, 1,5 mmol), foram adicionados DMAP (18,9 mg, 0,15 mmol) e DCC (320 mg, 1,5 mmol). A mistura foi agitada em rt por 24 h, concentrada e a seguir diretamente purificada por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila em hexano (20%) para produzir

éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido {4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético (520 mg). MS: $(M-CH_2CH_2)^+$ 487,9/486,0; $t_R = 3,34$ min (método 1).

Passo 44E: Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido [5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

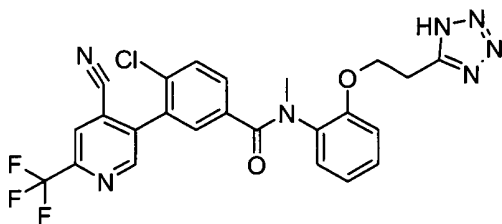
5 Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido [5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (570 mg) foi obtido a partir do éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido {4-bromo-5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético (520 mg) de acordo com o passo 2D do Exemplo 2. MS: $[M+H]^+$ 560,2; $t_R = 3,45$ min (método 1).

10 Passo 44F: Ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético

Éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético (615 mg) foi obtido a partir do éster 2-trimetilsilaniletílico do ácido [5-cloro-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (570 mg) e 5-bromo-2-trifluormetilisonicotinonitrila 1-1 (305 mg) de acordo com o Passo 38C.1 do Exemplo 38. O produto bruto foi redissolvido em THF (10 mL) e fluoreto de tetrabutilamônio (1 M em THF, 3 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em RT por 1 h, acidificada por HCl 1 N (2 mL) e extraída com éter. A camada de éter foi a seguir lavada com água, salmoura e seca em MgSO₄. O filtrado foi concentrada e purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluindo com MeOH 10% em DCM para produzir ácido {5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenil}-acético 44-1 (246 mg). MS: $[M+H]^+$ 504,0; $t_R = 7,54$ min (método 2).

Exemplo 45

25 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-benzamida



Passo 45A: 3-(2-metilamino-enóxi)-propionitrila

Uma solução de 2-metilaminofenol (0,74g, 6,0 mmol), Triton B (60 μ L, 40% em água) e acrilonitrila (4,0 mL, 60 mmol) foi submetida a refluxo por 16 h. A mistura foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi a seguir lavada com água e salmoura, e foi seca em MgSO₄. Depois da filtração e concentração, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com acetato de etila 20% em hexano para fornecer 3-(2-

metilamino-enóxi)-propionitrila (4,0 g) como um óleo marrom. $[M+H]^+$ 177,1; $t_R = 0,715$ min (método 1).

Passo 45B: Metil-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-amina

A uma solução de 3-(2-metilaminofenóxi)-propionitrila (1,55 g, 8,8 mmol) e azidotributilestanho (3,6 mL, 13,2 mmol) em tolueno (30 mL) foi adicionado trietilalumínio (9,3 mL, 17,6 mmol, 1,9 M em tolueno). A mistura foi aquecida a 80 °C por 16 h. A mistura foi diluída com água (100 mL) e acetato de etila (200 mL). A camada de acetato de etila foi separada e removida. A metil-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-amina resultante ficou na solução aquosa e foi usada no passo seguinte sem purificação. $[M+H]^+$ 220,1; $t_R = 0,388$ min (método 1).

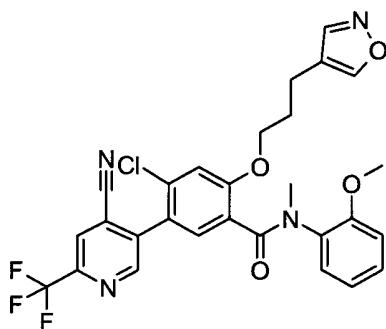
Passo 45C: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-benzamida

A solução aquosa sob agitação de metil-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-amina resultante foi alcalinizada com NaHCO_3 e diluída com acetonitrila (40 mL). Cloreto de 4-cloro-5-(6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoíla (Passo 39A, 2,9 g, 8,8 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada por 2 h, acidificada e concentrada para remover a acetonitrila. A mistura concentrada foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi a seguir lavada com água e salmoura, e foi seca em MgSO_4 . Depois da filtração e concentração, o resíduo foi purificado com cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com MeOH 2% em DCM e a seguir adicionalmente purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel eluindo com acetato de etila 50% em hexano para produzir 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-benzamida 45-1 (3,2 g). $[M+H]^+$ 528,2; $t_R = 3,43$ min (método 3).

Semelhantemente, 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-benzamida 45-2 foi preparada. $[M+H]^+$ 558,1; $t_R = 7,82$ min (método 2).

Exemplo 46

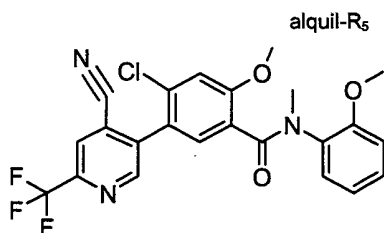
4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(3-isoxazol-4-il-propóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida



Passo 46A: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(3-isoxazol-4-ilpropóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

A uma solução de 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-hidróxi-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (30 mg, 0,065 mmol) em THF (700 μ L), 3-isoxazol-4-ilpropan-1-ol (9 mg, 0,071 mmol), trifetilfosfina (26 mg, 0,089 mmol) e DIAD (20 μ L, 0,098 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em RT de um dia para o outro, concentrada, diluída com MeOH 1 mL e purificada por HPLC preparativo para produzir 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(3-isoxazol-4-ilpropóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 46-1. MS: 571,2 (M+H)⁺, t_R = 6,12 min (método 3).

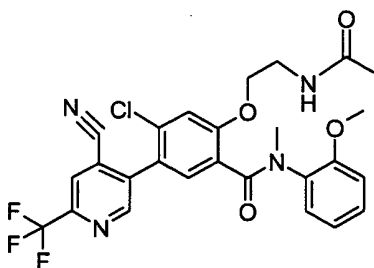
Os compostos a seguir foram preparados semelhantemente.



Ex.	-Alquil-	-R ₅	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
46-1	-C ₂ C ₂ C ₂ -	isoxazol-4-il	571,2	6,12	3
46-2	-C ₂ C ₂ -	2-metoxifenil	596,5	6,97	3
46-3	-C ₂ C ₂ -	Pirazin-2-il	568,4	5,71	3
46-4	-C ₂ C ₂ C ₂ -	1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il	649,3	6,39	3

Exemplo 47

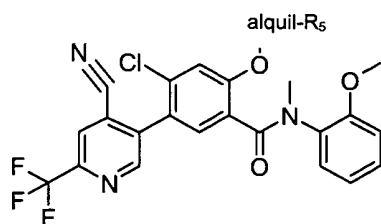
10 2-(2-acetilaminoetóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida



Passo 47A: 2-(2-acetilaminoetóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

15 A uma solução de 2-(2-aminoetóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (30 mg, 0,06 mmol) em DCM (1 mL) anidrido acético (11 μ L, 0,12 mmol) e DIPEA (16 μ L, 0,09 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada de um dia para o outro em RT, concentrada, diluída com MeOH 1 mL e purificada por HPLC preparativo produzindo 2-(2-acetilaminoetóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida. MS: 547,1 (M+H)⁺, t_R = 7,48 min (método 2).

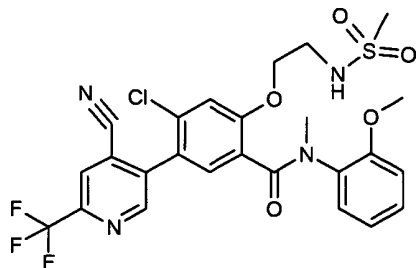
20 Os compostos a seguir foram preparados semelhantemente,



Ex.	-Alkyl-	-R ₅	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
47-1	-CH ₂ CH ₂ -	-NHC(=O)CH ₃	547,1	7,48	2
47-2	-CH ₂ CH ₂ -	-N(CH ₃)C(=O)CH ₃	561,0	7,19	2
47-3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-NHC(=O)CH ₃	561,1	7,28	2
47-4	-CH ₂ CH ₂ -	-NHC(=O)CF ₃	601,1	8,54	2
47-5	-CH ₂ CH ₂ -	-N(CH ₃)C(=O)CF ₃	615,0	8,78	2

Exemplo 48

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(2-metanossulfonilaminoetóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida



Passo 48A: 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(2-

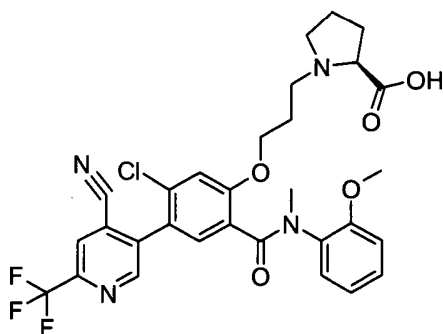
5 metanossulfonilaminoetóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida

A uma solução de 2-(2-aminoetóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida (30 mg, 0,06 mmol) em DCM (1 mL), cloreto de metanessulfonila (7 µL, 0,09 mmol) e DIPEA (16 µL, 0,09 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrada, diluída com MeOH 1 mL e purificada por HPLC preparativo produzindo 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-(2-metanossulfonilaminoetóxi)-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 48-1. MS: 583,0 (M+H)⁺, t_R = 7,61 min (método 2).

4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[2-(metanossulfonilmetilamino)-etóxi]-N-(2-metoxifenil)-N-metilbenzamida 48-2 foi preparada semelhantemente. MS: 597,1 (M+H)⁺, t_R = 7,91 min (método 2).

Exemplo 49

Ácido (S)-1-(3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoi]l-fenóxi}-propil)-pirrolidino-2-carboxílico



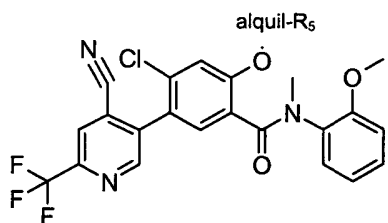
Passo 49A: Éster terc-butílico do ácido (S)-1-(3-hidroxiopropil)-pirrolidino-2-carboxílico

A uma solução de éster terc-butílico do ácido (S)-pirrolidino-2-carboxílico (350 mg, 2,04 mmol) em CH₃CN (5 mL), 3-bromopropan-1-ol (268 µL, 3,06 mmol) e K₂CO₃ (844 mg, 6,12 mmol) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 85 °C de um dia para o outro, concentrada e purificada por cromatografia em coluna de sílica gel (DCM/MeOH = 95/5) para produzir 444 mg de éster terc-butílico do ácido (S)-1-(3-hidroxiopropil)-pirrolidino-2-carboxílico. MS: 230,2 (M+H)⁺, t_R = 0,99 min (método 1).

Passo 49B: Ácido (S)-1-(3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-propil)-pirrolidino-2-carboxílico

Em álcool 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-hidróxi-N-(2-metóxi-fenil)-N-metil-benzamidínico (30 mg, 0,065 mmol) dissolvido em THF (700 µL), éster terc-butílico do ácido (S)-1-(3-hidroxiopropil)-pirrolidino-2-carboxílico (18 mg, 0,078 mmol), trifenilfosfina (26 mg, 0,1 mmol) e DIAD (20 µL, 0,1 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em rt de um dia para o outro, concentrada, diluída com MeOH 1 mL e purificada por HPLC prep. O éster terc-butílico do ácido (S)-1-(2-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-etil)-pirrolidino-2-carboxílico foi tratado com TFA 50% em DCM (2 mL). agitado em rt por 4 h e concentrado produzindo ácido (S)-1-(3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-fenóxi}-propil)-pirrolidino-2-carboxílico 48-1. MS: 617,4 (M+H)⁺, t_R = 4,44 min (método 3).

Os compostos a seguir foram preparados semelhantemente:

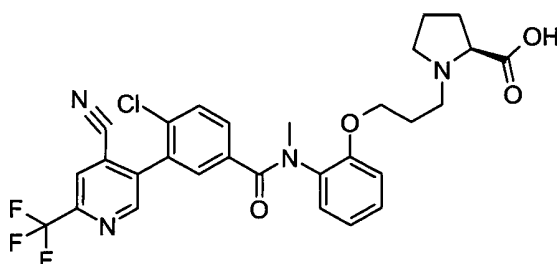


Ex.	-Alquil-	-R ₅	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
49-1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Ácido (S)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	617,4	4,44	3

49-2	-CH ₂ CH ₂ -	Ácido (R)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	603,4	3,85	3
49-3	-CH ₂ CH ₂ -	Ácido (S)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	603,3	3,81	3
49-4	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Ácido (R)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	617,4	4,39	3

Exemplo 50

Ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-propil]-pirrolidino-2-carboxílico



Passo 50A: Ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-propil]-pirrolidino-2-carboxílico

5

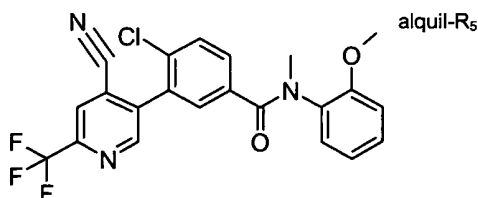
Em 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (30 mg, 0,069 mmol) dissolvida em THF (700 μ L), éster terc-butílico do ácido (S)-1-(3-hidroxi-propil)-pirrolidino-2-carboxílico (18 mg, 0,078 mmol), trifenilfosfina (26 mg, 0,1 mmol) e DIAD (20 μ L, 0,1 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em RT de um dia para o outro, concentrada, diluída com MeOH 1 mL e purificada por HPLC prep. O éster terc-butílico do ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-propil]-pirrolidino-2-carboxílico resultante foi tratado com TFA 50% em DCM (2 mL), agitado em RT por 4 h e concentrado produzindo o ácido (S)-1-[3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-propil]-pirrolidino-2-carboxílico

10

15

50-1. MS: 587,4 (M+H)⁺, t_R = 4,34 min (método 3).

Os compostos a seguir foram preparados semelhantemente

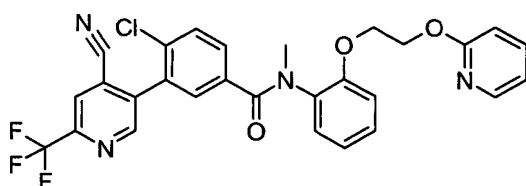


Ex.	-Alquil-	-R ₅	MS (M+H) ⁺	t _R (min)	Método HPLC
50-1	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Ácido (S)-pirrolidin-1-il-2-carboxílico	587,4	4,34	3

50-2	-CH ₂ CH ₂ -	Ácido (R)-pirrolidin-1-il-2- carboxílico	573,1	5,92	2
50-3	-CH ₂ CH ₂ -	Ácido (S)-pirrolidin-1-il-2- carboxílico	573,1	5,93	2
50-4	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	Ácido (R)-pirrolidin-1-il-2- carboxílico	587,4	4,33	3

Exemplo 51

4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(piridin-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-benzamida

Passo 51A: Éster 2-(piridin-2-ilóxi)-etílico do ácido metanossulfônico

5 2-(piridin-2-ilóxi)-etanol (100 mg, 0,72 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL) e MsCl (72 μ L, 0,94 mmol) e DIPEA (192 μ L, 1,08 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em RT de um dia para o outro, diluída com EtOAc, lavada com água, NaHCO₃ sat. e salmoura, seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir 114 mg de éster 2-(piridin-2-ilóxi)-etílico do ácido metanossulfônico o qual foi usado sem purificação adicional

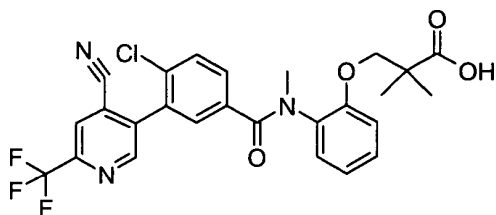
10 no passo seguinte.

Passo 51B: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(piridin-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-benzamida

Em 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (50 mg, 0,12 mmol) dissolvida em DMF (500 μ L), éster 2-(piridin-2-ilóxi)-etílico do ácido metanossulfônico (30 mg, 0,14 mmol) e K₂CO₃ (50 mg, 0,36 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em RT de um dia para o outro e foi a seguir aquecida a 40 °C por 1 h. Depois da filtração e diluição com MeOH, a mistura foi purificada por HPLC prep produzindo 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(piridin-2-ilóxi)-etóxi]-fenil}-benzamida 51-1. MS: 553,2 (M+H)⁺, t_R = 5,2 min (método 3).

20 Exemplo 52

Ácido 3-(2-[[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino]-fenóxi)-2,2-dimetilpropiónico



Passo 52A: 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidr3xi-2,2-dimetilprop3xi)-fenil]-N-metilbenzamida

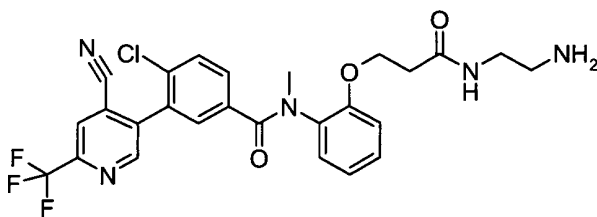
4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-hidroxifenil)-N-metilbenzamida (200 mg, 0,46 mmol) foi dissolvida em DMF (2 mL) e 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol (72 μ L, 0,94 mmol) e K_2CO_3 (192 μ L, 1,08 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 65 $^{\circ}C$ por 24 h, esfriada at3 RT, dilu3da com EtOAc, lavada com 3gua e salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. Cromatografia em coluna de s3lica gel (MeOH 1% em DCM com gradiente at3 MeOH 5% em DCM) seguido por HPLC prep produziu 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidr3xi-2,2-dimetilprop3xi)-fenil]-N-metilbenzamida. MS: 518,3 ($M+H$) $^+$, t_R = 6,16 min (m3todo 3).

Passo 52B: 3-(2-([4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fen3xi)-2,2-dimetilpropion3ico

Ao 3cido per3dico (68 mg, 0,30 mmol) em CH_3CN (200 μ L) a 0 $^{\circ}C$, 3xido de Cr(VI) (0,7 mg, 0,0073 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 15 min a 0 $^{\circ}C$. Uma solu33o de 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-[2-(3-hidr3xi-2,2-dimetilprop3xi)-fenil]-N-metilbenzamida (29 mg, 0,056 mmol) dissolvida em CH_3CN (200 μ L) foi adicionada e a mistura foi aquecida at3 RT. Depois de 2 h em RT, a mistura foi filtrada, rinsada com CH_3CN , concentrada, dissolvida em MeOH e purificada por HPLC prep produzindo o 3cido 3-(2-([4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fen3xi)-2,2-dimetilpropion3ico 52-1. MS: 532,3 ($M+H$) $^+$, t_R = 3,65 min (m3todo 3).

Exemplo 53

N-{2-[2-(2-aminoetilcarbamoil)-et3xi]-fenil}-4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida



Passo 52A: N-[2-[2-(2-aminoetilcarbamoil)-et3xi]-fenil]-4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida

A uma mistura de 3cido 3-(2-([4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fen3xi)-propion3ico 11-4 (50 mg, 0,10 mmol) e 3ster terc-but3lico do 3cido (2-aminoetil)-carb3mico (51,5 mg, 0,54 mmol) em DMF (500 μ L), EDCI (22 mg, 0,12 mmol), HOBt (16 mg, 0,12 mmol) e DIPEA (34 μ L, 0,19 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada por 48 h em RT, dilu3da com MeOH (500 μ L) e purificada por HPLC prep para produzir o 3ster terc-but3lico do 3cido {2-[3-(2-([4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino)-fen3xi)-propionil-amino]-etil}-carb3mico. Depois do tratamento com 50% de TFA

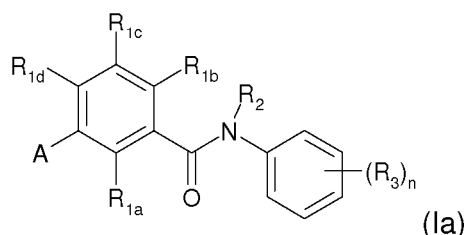
em DCM (1 mL) por 2 h, seguido pela concentração *in vacuo*, N-{2-[2-(2-aminoetilcarbamoil)-etóxi]-fenil}-4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metilbenzamida 53-1 foi obtida. MS $[M+H]^+$ 546,1; $t_R = 5,66$ min (método 2).

Semelhantemente, 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-[2-(3-oxo-3-piperazin-1-ilpropóxi)-fenil]-benzamida 53-2 foi preparada. MS $[M+H]^+$ 572,1; $t_R = 5,89$ min (método 2).

Será percebido que embora as modalidades específicas da invenção tenham sido descritas aqui para fins de ilustração, várias modificações podem ser feitas sem sair do espírito e escopo da invenção. De modo concordante, a invenção não está limitada, exceto pelas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CHARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula estrutural (Ia):



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

A é piridil, fenil, quinolinil ou 2-oxopirimidinil em que o piridil, fenil, quinolinil ou 2-

- 5 oxopirimidinil são substituídos com 0 a 5 R_4 ;
- R_{1b} é H ou O-alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$;
- R_{1a} e R_{1c} são H;
- R_{1d} é Cl;
- R_2 é alquil $C_{1-4}-(R_5)_p$;
- 10 R_3 em cada ocorrência é independentemente halogênio, haloalquil C_{1-4} , R_5 , alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, alquil C_{1-6} -O-alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, -O-alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, -S(O) $_m$ -alquil $C_{1-6}-(R_5)_p$, ou heterociclo- $(R_5)_p$;
- R_4 em cada ocorrência é independentemente halogênio, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-4} , alcóxi C_{1-6} , hidróxi, ciano, tioalquil C_{1-6} , -C(O)NR $_7$ R $_8$ ou heteroaril de 5 membros;
- 15 R_5 em cada ocorrência é independentemente H, hidróxi, -OC(O)-alquil C_{1-6} , -OC(O)O-alquil C_{1-6} , -OC(O)-alquil C_{1-6} -NR $_7$ R $_8$, -COOR $_6$, -C(O)NR $_7$ R $_8$, -NR $_7$ C(O)NR $_7$ R $_8$, -S(O) $_2$ NR $_9$ R $_9$, -S(O) $_m$ -alquil C_{1-4} , -NR $_7$ R $_8$, alcóxi C_{1-6} , O-heterociclo ou heterociclo em que o referido heterociclo e o referido -O-heterociclo são substituídos com 0 a 4 grupos selecionados de halogênio, alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-4} , hidróxi, oxo, tio, -NH $_2$, -S(O) $_2$ -alquil C_{1-4} e -
- 20 COOH;
- R_6 em cada ocorrência é independentemente H, alquil C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-C(O)-alquil C_{1-6} ou alquil C_{1-4} -O-C(O)-O-alquil C_{1-6} ;
- R_7 em cada ocorrência é independentemente H, alquil C_{1-4} , hidróxi ou heterociclo, onde o referido heterociclo é substituído com 0 a 4 grupos selecionados de halogênio, alquil
- 25 C_{1-6} , hidróxi, ceto, -NH $_2$ e -COOH;
- R_8 em cada ocorrência é independentemente H, alquil C_{1-4} , haloalquil C_{1-4} , -C(O)-alquil C_{1-4} , -C(O)-haloalquil C_{1-4} , -S(O) $_m$ -haloalquil C_{1-4} ou -S(O) $_m$ -alquil C_{1-4} ;
- R_9 em cada ocorrência é independentemente H, alquil C_{1-4} ou -C(O)alquil C_{1-4} ;
- m é 0 a 2;
- 30 n é 0 a 4; e
- p em cada ocorrência é independentemente 1 a 3,
- em que heterociclo é um anel heterocíclico monomérico de 5 a 7 membros, ou um anel heterocíclico policíclico de 7 a 14 membros, o qual é ou saturado, insaturado ou aromá-

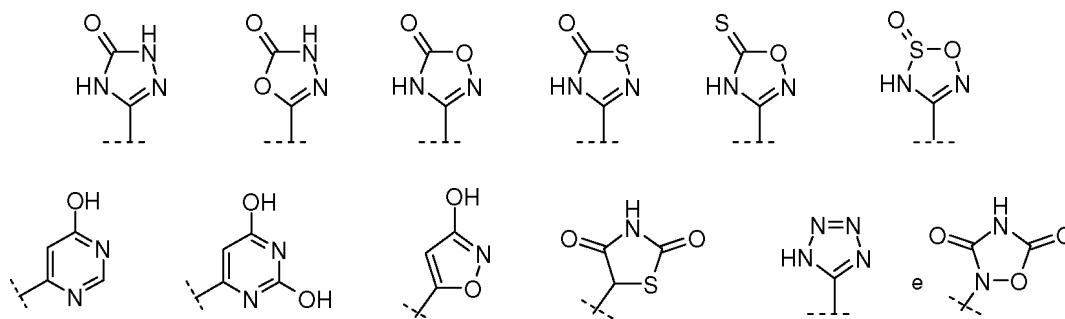
tico, e o qual contém pelo menos 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O e S, e heteroaril é um anel heterocíclico aromático de 5 a 10 membros contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de N, O e S.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

A é piridil, fenil, quinolinil ou 2-oxopirimidinil em que o piridil, fenil, quinolinil ou 2-oxopirimidinil são substituídos com 0 a 4 R₄;

R₃ em cada ocorrência é independentemente halogênio, haloalquil C₁₋₄, hidróxi, alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -S(O)_m-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, -CO₂R₆, ou -C(O)NR₇R₈;

10 R₅ em cada ocorrência é independentemente H, hidróxi, -OC(O)-alquil C₁₋₆, -OC(O)O-alquil C₁₋₆, -OC(O)-alquil C₁₋₆-NR₇R₈, -COOR₆, -C(O)NR₇R₈, -S(O)₂NR₉R₉, -S(O)_m-alquil C₁₋₄, -NR₇R₈, alcóxi C₁₋₆, ou heterociclo selecionados do grupo consistindo de



R₇ é H, alquil C₁₋₄ ou hidróxi; e

R₈ é H, alquil C₁₋₄, -C(O)-alquil C₁₋₄, -C(O)NR₇-alquil C₁₋₄ ou -S(O)_m-alquil C₁₋₄.

15 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é piridil substituído com 0 a 4 R₄.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é 2-piridil substituído com 0 a 4 R₄.

20 5. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é 3-piridil substituído com 0 a 4 R₄.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é fenil substituído com 0 a 4 R₄.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é quinolinil substituído com 0 a 4 R₄.

25 8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é 2-oxopirimidinil substituído com 0 a 4 R₄.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R_{1b} é alquil C₁₋₆-(R₅)_p ou -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, p é 1 e R₅ é H, hidróxi ou COOR₆.

30 10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 1 ou 2, um de R₃ é -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p, p é 1 e R₅ é H hidróxi ou COOR₆.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de

que R₃ é alquil C₁₋₆-(R₅)_p, alquil C₁₋₆-Oalquil C₁₋₆-(R₅)_p ou -O-alquil C₁₋₆-(R₅)_p.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(6-cloro-4-metil-piridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico, ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico, ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico, ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(4-metil-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metilfenóxi)-propiónico, ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metilfenóxi)-propiónico, ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metilfenóxi)-propiónico, ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico, éster metílico do ácido 2-{[4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-metóxi-benzoil]-metil-amino}-benzóico, 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-flúor-6-metóxi-fenil)-2-metóxi-N-metilbenzamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-butírico, ácido 3-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metóxi-6-metilfenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-propiónico, ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-butírico, ácido 4-{5-cloro-2-[(5-cloro-2-metoxifenil)-metil-carbamoil]-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-fenóxi}-butírico, éster metílico do ácido 2-{[2-(3-carboxipropóxi)-4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-benzóico, ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[metil-(2-oxazol-5-il-fenil)-carbamoil]-fenóxi}-butírico, ácido 4-{5-cloro-4-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-2-[(2-flúor-6-metoxifenil)-metil-carbamoil]-fenóxi}-butírico, 4-cloro-5-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-(2-metoxifenil)-N-metil-2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-propóxi]-benzamida, 4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-N-metil-N-{2-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etóxi]-fenil}-benzamida, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é ácido 3-(2-{[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenóxi)-propiónico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-fenil)-butírico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é ácido 4-(2-{[4-cloro-3-(4-ciano-6-trifluormetilpiridin-3-il)-benzoil]-metil-amino}-3-metil-fenóxi)-butírico, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

17. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farma-

ceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

18. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a produção de um medicamento para o tratamento de endometriose, fibróide
5 uterina, doença do ovário policístico, dismenorréia, dispareunia, menorragia, dor pélvica não-menstrual, ternura pélvica, endureção, distúrbios gerais do ciclo menstrual, falência ovariana prematura devido à quimioterapia ou menopausa precoce, hirsutismo, puberdade precoce, neoplasia dependente do esteróide da gônada, tais como cânceres da próstata, mama e ovário, adenomas pituitários gonadotróficos, adenomiose, apnéia do sono, síndrome do
10 intestino irritável, síndrome pré-menstrual, hipertrofia prostática benigna, sintomas do trato urinário inferior, contracepção ou infertilidade, preferencialmente endometriose, dismenorréia, doença de ovário policístico ou fibróides uterinas, ou hipertrofia prostática benigna, sintomas do trato urinário inferior, mioma do útero, câncer prostático, câncer uterino, câncer de mama ou adenomas gonadotróficos pituitários.