

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

(21) **PI0609685-9 A2**

(22) Data de Depósito: 27/03/2006
(43) Data da Publicação: 20/04/2010
(RPI 2050)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 213/64 (2010.01)
C07D 213/74 (2010.01)
A61P 25/34 (2010.01)
A61P 3/00 (2010.01)
A61K 31/465 (2010.01)

(54) Título: **COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADOS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE CB1, E UTILIZAÇÃO DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 06/04/2005 EP 05102709.2

(73) Titular(es): F.Hoffmann-La Roche AG

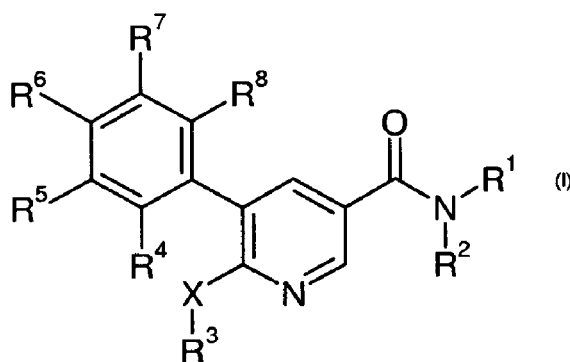
(72) Inventor(es): Beat Wirz, Hans Iding, Matthias Heinrich
Nettekoven, Paul Hebeisen, Stephan Roever, Ulrike Obst

(74) Procurador(es): Vieira de Mello, Werneck Alves -
Advogados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006061060 de 27/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/106054 de 12/10/2006

(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE CB1, E UTILIZAÇÃO DOS MESMOS. Refere-se a presente invenção aos compostos da fórmula em que X e R¹ até R⁸ são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de CB1, tais como obesidade.

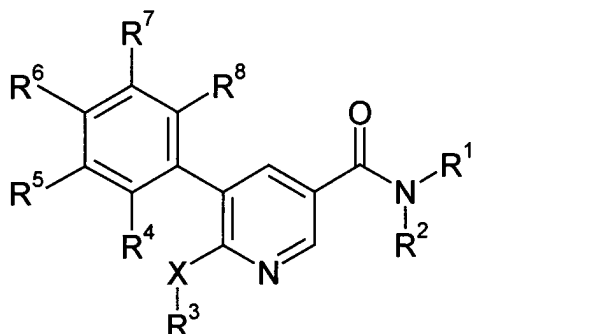


COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O
TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO
ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE CB1, E
UTILIZAÇÃO DOS MESMOS

5

Refere-se a presente invenção a novos derivados de 3-piridinocarboxamida, sua manufatura, composições farmacêuticas que os contêm e sua utilização como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são de utilidade no tratamento de obesidade e de outros distúrbios.

Com particularidade, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



15 em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de cicloalquila que é não-substituído ou substituído por hidroxila ou alcoxila inferior,

hidroxialquila inferior, hidroxialogenalquila inferior,

20

-CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquila, e

-CR¹¹R¹²-COOR¹³;

- R^9 é hidrogênio ou alquila inferior;
 R^{10} é hidrogênio, hidroxila ou alcoxila inferior;
 R^{11} e R^{12} independentemente um do outro são hidrogênio ou alquila inferior;
5 R^{13} é alquila inferior;
 R^2 é hidrogênio;
X é O ou NR^{14} ;
 R^{14} é hidrogênio ou alquila inferior;
 R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de
10 alquila inferior,
cicloalquila,
cicloalquilalquila inferior,
alcoxialquila inferior,
halogenalquila inferior,
15 carbamoilalquila inferior,
fenilalquila inferior,
heterociclilalquila inferior,
heteroarilalquila inferior, em que o grupo de heteroarilo é não-substituído ou mono- ou di-
20 substituído por alquila inferior, e
fenil que é não-substituído ou mono- ou di-substituído por halogênio;
ou R^3 e R^{14} em conjunto com o átomo de nitrogênio ao
qual eles estão vinculados para formarem um anel
25 heterocíclico de 5-, 6- ou 7-elementos;
 R^4 e R^8 independentemente um do outro são hidrogênio ou
halogênio;

R⁵ e R⁷ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenálquila inferior, halogenálcoxila inferior e ciano;

- 5 R⁶ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenálquila inferior, halogenálcoxila inferior e ciano;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I da presente invenção são moduladores do receptor de CB₁.

Dois subtipos diferentes de receptores de canabinóides (CB₁ e CB₂) foram isolados e os dois pertencem à superfamília receptora acoplada à proteína G. Formas divididas alternativas de CB₁, CB_{1A}, e CB_{1B} também foram descritas, mas elas são expressadas apenas sob baixos níveis nos tecidos testados. (D.Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. **270** (8) (1995) 3726-31; E. Ryberg, H. K. Vu, N. Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjögren, P. J. Greasley, FEBS Lett. **579** (2005) 259-264). O receptor de CB₁ fica localizado principalmente no cérebro, enquanto que o receptor de CB₂ é predominantemente distribuído na periferia e localizado principalmente no baço e células do sistema imune (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature **365** (1993) 61-61). Consequentemente, a fim de se evitarem efeitos colaterais, é desejável um composto seletivo de CB₁.

O Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC) é o composto psicoativo principal no cânhamo indiano (Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., **86** (1964) 1646), *canabis savita* (maconha), e é utilizada na medicina (R. Mechoulam (Ed.) in "Canabinóides as therapeutic Agents", 1986, pp. 1-20, CRC Press). Δ^9 -THC é um agonista receptor de CB_{1/2} não seletivo e encontra-se disponível nos Estados Unidos como dronabinol (Marinol®) para o alívio da êmese induzida por quimioterapia de câncer (CIE) e a inversão da perda de peso corpóreo experimentada pelos pacientes de AIDS através do estímulo do apetite. Na Grã-Bretanha, utiliza-se Nabolinone (LY-109514, Cesamet®), um análogo sintético de Δ^9 -THC, para a CIE (R. G. Pertwee, Farmaceut. Sci. **3** (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs **60** (6) (2000) 1303-1314).

A anandamida (araquidoniletanolamida) foi identificada como o ligante endógeno (agonista) para o receptor de CB₁ (R.G. Pertwee, Curr. Med. Chem., **6** (8) (1999) 635-664; W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, Science **258** (1992) 1946-9). A anandamida e o 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) modulam no terminal do nervo pré-sináptico negativamente a ciclase de adenilato e canais Ca²⁺ sensíveis à tensão e estimula o canal de retificação K⁺ internamente (V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends in Neuroscience **21** (12) (1998) 521-8),

afetando, desta forma, a liberação e/ou ação de neurotransmissor, o que diminui a liberação de neurotransmissor (A. C. Porter, C.C. Felder, *Farmacol. Ther.*, **90** (1) (2001) 45-60).

5 A anandamida como Δ^9 -THC também aumenta a alimentação através do mecanismo mediado por receptor de CB₁. Os antagonistas seletivos de receptor de CB₁ bloqueiam o aumento na alimentação associada com a administração de anandamida (C.M. Williams, T.C. Kirkham,
10 *Psychopharmacology* **143** (3) (1999) 315-317; C. C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J. T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90** (16) (1993) 7656-60) e provocaram a supressão de apetite e perda de peso (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina,
15 *R. Reali, G. L. Gessa, Life Sci.* **63** (8) (1998) L113-PL117).

A leptina é o sinal principal através do qual o hipotálamo detecta o estado nutricional e modula a ingestão de alimento e equilíbrio de energia. Em seguida à restrição temporária de alimento, os camundongos amansados por receptor de CB₁ comem menos do que os seus semelhantes do tipo arisco, e o antagonista de CB₁ SR141716A reduz a ingestão de alimento nos camundongos do tipo arisco, mas não dos amansados. Além disso, a
20 sinalização de leptina deficiente está associada com níveis de endocanabinóides hipotalâmicos, mas não cerebelares, elevados, em camundongos e ratos Zucker db/db e ob/ob obesos. O tratamento de ratos e de camundongos

ob/ob normais com leptina intensa reduz o glicerol 2-
araquidonol no hipotálamo. Estas descobertas indicam
que os endocanabinóides no hipotálamo podem ativar to-
nicamente os receptores de CB₁ para manter a ingestão
5 de alimento e formar parte do circuito neural regulado
por leptina (V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang, J.
Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D.
Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, Nature **410** (6830) 822-
825).

10 O SR-141716A, um antagonista /agonista in-
verso seletivo de CB₁ está sendo atualmente submetido a
testes clínicos de fase III para o tratamento de obesi-
dade. Em um estudo controlado por placebo cego duplo,
sob doses de 5, 10 e 20 mg diárias, o SR 141716 reduziu
15 de forma significativa o peso corpóreo quando comparado
ao placebo (F. Barth, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnone, H.
Heshmati, G. Le Fur, "Canabinóides antagonists: From
research tools to potential new drugs." Abstracts de
Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, United
20 States, August 26-30, 2001). O SR-141716 reduziu o pe-
so corporal, a circunferencia de cintura e parâmetros
metabólicos aperfeiçoados (HDL de plasma, triglicerí-
dios e sensibilidade a insulina) em diversos estudos de
fase III (RIO-lipids, RIO-Europe e RIO-North America).
25 Adicionalmente, o SR-141716 mostrou ser eficaz em uma
experiência de fase III para cessação de fumar
(STRATUS-US).

Pirazóis substituídos que são dotados de atividade contra os receptores de canabinóides encontram-se expostos nas patentes US 5624941, 6028084 e 6509367, nos Pedidos Internacionais do PCT WO 5 98/031227, WO 98/041519, WO 98/043636, WO 98/043635, WO 04/192667, WO 04/0099157 e no pedido de patente EP 658546.

Piridinas, pirimidinas e pirazinas substituídas que são dotadas de atividade contra os receptores de canabinóides encontram-se expostos no pedido de 10 patente US 04/0259887 e nos Pedidos Internacionais do PCT WO 03/051850, WO 03/051851, WO 03/084930, WO 04/110453, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/111039 e no pedido de patente FR 2856684.

15

Outros compostos que foram propostos como antagonistas receptores de CB₁, respectivamente, agonistas inversos, são aminoalquilindóis (AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, 20 J. Pharmacol. Exp. Ther. **257** (1) (1991) 170-183), como 6-bromo- (WIN54661; F. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. **105** (1991) 295-6) ou 6-iodopravadolina (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R.M; Hosohata, T. H. Burkey, A. Makriyannis, 25 nis, P. Consroe, W. R. Roeske, H. I. Yamamura, Life Sci. **61** (1997) 115 - 118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, Life Sci. **56** (23-24) (1995) 1949-55). Além disso, derivados de a-

rilbenzo[b]tiofeno e benzo[b]furan (LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ther. **284** (1) (1998) 291-7) como exposto em WO9602248, US5596106, 3-alkuil-(5,5-difenil)imidazolidino-dionas (M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett. **9** (15) (1999) 2233 - 2236.), bem como 3-alkuil-5-arilimidazolidina-dionas (F. Ooms, J. Wouters, O. Oscaro. T. Happaerts, G. Bouchard, P.-A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, J. Med. Chem. **45** (9) (2002) 1748-1756) são conhecidos como antagonistas do receptor de CB₁ respectivamente funcionam como um agonista inverso no receptor de hCB₁. Nos WO0015609 (FR2783246-A1), WO0164634 (FR2805817-A1), WO0228346, WO0164632 (FR2805818-A1), e WO0164633 (FR2805810-A1) estão expostos derivados de 1-bis(aril)metil-azetidinas substituídos como antagonistas de CB₁. Na WO0170700 estão descritos derivados de 4,5-diidro-1H-pirazol como antagonistas de CB₁. Em várias patentes encontram-se descritos derivados de 1,5-difenil-3-pirazol-carboxamida ligados e não ligados como antagonistas /agonistas inversos de CB₁ (WO0132663, WO0046209, WO9719063, EP658546, EP656354, US5624941, EP576357, e US3940418). Entretanto, permanece ainda uma necessidade quanto a moduladores de CB₁ de baixo peso molecular potentes que sejam dotados de propriedades farmacociné-

ticas e farmacodinâmicas aperfeiçoadas adequadas para o uso como produtos farmacêuticos para humanos.

Constitui um objetivo da presente invenção proporcionar antagonistas, respectivamente, agonistas
5 inversos receptores de CB₁ capazes de atuarem diretamente, seletivos. Esses antagonistas/ antagonistas inversos são de utilidade em terapia médica, particularmente no tratamento e/ou na prevenção de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores
10 res de CB₁.

A não ser que de outro modo indicado, as definições apresentadas em seguida são expostas de forma a ilustrarem e definirem o significado e escopo dos vários termos utilizados para se descrever a invenção
15 neste contexto.

Neste relatório, o termo "inferior" é utilizado no sentido de significar um grupo que consiste de um a sete, de preferência de um a quatro átomos de carbono.

20 O termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia ramificada ou normal de um a vinte átomos de carbono, de preferência de um a dezesseis átomos de carbono, com
25 maior preferência de um a dez átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "C₁₋₇-alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente

de cadeia ramificada ou normal, de um a sete átomos de carbono, de preferência de um a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-
5 butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, n-hexil, 2-etilbutilo e outros assemelhados.

O termo "alcoxilo" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila. O termo "alcoxilo inferior" ou "C₁₋₇-alcoxila", refere-se ao grupo R'-O-, em que R'
10 é alquila inferior. Exemplos de grupos de alcoxilo inferior são, por exemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo e hexiloxilo, com o metoxilo sendo especialmente preferido.

O termo "alcoxialquila inferior" ou "C₁₋₇-
15 alcoxi-C₁₋₇-alquila" refere-se a um grupo de alquila inferior tal como definido anteriormente, que é mono- ou multiplamente substituído com um grupo de alcoxila inferior, tal como definido anteriormente. Exemplos de grupos de alcoxialquila inferior são por exemplo, -CH₂-
20 O-CH₃, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂-CH₃ e os grupos especificamente exemplificados neste contexto. Com maior preferência, alcoxialquila inferior é metoxietil.

O termo "hidroxialquila inferior" ou "hidroxi-C₁₋₇-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo
25 menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Preferidos são os grupos de C₃₋₇-hidroxialquila. Exemplos de

grupos de hidroxialquila inferior são 2-hidroxibutil, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropil e os grupos especificamente exemplificados neste contexto.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, preferentemente a cloro e flúor.

O termo "halogenalkila inferior" ou "halogênio-C₁₋₇-alkila" refere-se aos grupos de alkila inferior que são mono- ou multiplamente substituídos com halogênio, preferentemente com fluoro ou cloro, com maior preferência com fluoro. Exemplos de grupos de halogenalkila inferior são, por exemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH(CF₃)₂, -CF₂-CF₃ e os grupos especificamente exemplificados neste contexto.

O termo "halogenalkoxila inferior" ou "halogênio-C₁₋₇-alkoxila" refere-se aos grupos de alkoxila inferior, tal como definido anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alkoxila inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alkila inferior preferidos halogenados encontram-se trifluorometoxi, difluorometoxi, fluormetoxi and clorometoxi, com trifluorometoxi sendo especialmente preferido.

O termo "hidroxialogenalkila inferior" ou "hidroxi-halogen-C₁₋₇-alkila" refere-se aos grupos de halogenalkila inferior tais como definidos anteriormente neste contexto que são adicionalmente substituídos com um grupo hidróxi. Exemplos de grupos de hidro-

xihalogenalquila inferior são, por exemplo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil e os grupos especificamente exemplificados neste contexto.

O termo "carbamoil" refere-se ao grupo -
5 CO-NH₂.

O termo "carbamoilalquila inferior" ou "carbamoil-C₁₋₇-alquila" refere-se ao grupo de alquila inferior tal como definido anteriormente, em que um dos átomos de hidrogênio de grupo de alquila inferior é
10 substituído por um grupo de carbamoil. Exemplos de grupos carbamoilalquila inferior preferidos são 3-carbamoilpropil, 4-carbamoilbutil e 5-carbamoilpentil, com maior preferência 4-carbamoilbutil.

O termo "cicloalquila" ou "C₃₋₇-
15 cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico monovalente de três a sete, preferentemente de três a cinco átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloexilo e cicloeptilo, com o ciclopropilo
20 sendo especialmente preferido.

O termo "cicloalquilalquila inferior" ou "C₃₋₇-cicloalquil-C₁₋₇-alquila" refere-se ao a grupo de alquila inferior tal como definido anteriormente que é mono- ou multiplamente substituído com um grupo de cicloalquila, tal como definido anteriormente. Exemplos
25 de grupos de cicloalquilalquila inferior são por exemplo, -CH₂-ciclopropil, -CH₂-CH₂-ciclopropil, -CH₂-ciclopentil e os grupos especificamente exemplificados

neste contexto.

O termo "heterociclil" refere-se a um anel de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-elementos, saturado ou parcialmente insaturado, que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de anéis de heterociclil incluem piperidinil, piperazinil, azetidinil, azepinil, pirrolidinil, pirazolidinil, imidazolinil, imidazolidinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, morfolinil, tiazolidinil, isothiazolidinil, oxiranil, thiadiazolidinil, oxetanil, dioxolanil, diidrofuril, tetraidrofuril, diidropiranil, tetraidropiranil, e tiomorfolinil. Os grupos de heterociclil preferidos são oxetanil e [1,3]dioxolanil.

O termo "heterociclilalquila inferior" ou "heterociclil-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que pelo menos dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heterociclil tal como definido anteriormente.

O termo "heteroaril" refere-se a um anel de 5- ou 6-elementos aromáticos que pode compreender um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de grupos de heteroarila são, por exemplo, furil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, tienil, isoxazolil, tiazolil, isotiazolil, oxazolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, oxadiazolil, oxatriazolil, tetrazolil, pentazolil, ou pirrolil. O grupo de heteroaril pode ser

opcionalmente mono- ou di-substituído por alquila inferior. O termo "heteroaril" também inclui metades aromáticas ~~bicíclicas dotadas de 9 a 10 átomos de anel com~~ 1 a 3 heteroátomos tais como benzofuranil, benzotiazolil, indolil, benzoxazolil, quinolinil, isoquinolinil, benzimidazolil, benzisoxazolil, e benzotienil. Grupos de heteroaril preferidos são isoxazolil, piridil, pirimidinil, imidazolil, triazolil, e tiazolil, grupos esses que podem opcionalmente ser mono- ou bi-substituídos por alquila inferior. Especialmente preferidos são 3-metilisoxazolil, 5-metilisoxazolil, piridil, 3-metilpiridil, pirimidinil, 1-metilimidazolil, 2-metil[1,2,4]triazolil e 4-metiltiazolil.

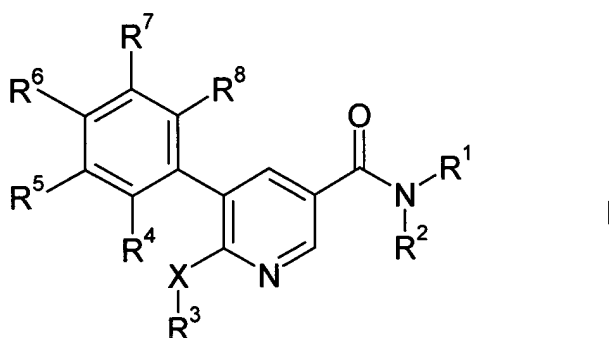
O termo "heteroarilalquil inferior" ou "heteroaril-C₁₋₈-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior, tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heteroaril tal como definido anteriormente.

O termo "forma um anel heterocíclico de 5-, 6- ou 7-elementos" refere-se a um anel N-heterocíclico tal como pirrolidinil, piperidinil ou azepanil. Preferido é piperidinil.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" abrange sais dos compostos da fórmula I com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido

maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-tolueno sulfônico, e outros assemelhados, os quais são não tóxicos para os organismos vivos. Sais com ácidos preferidos são formatos, maleatos, citratos, cloridratos, bromidratos, e sais de ácido metanossulfônico, com os cloridratos sendo especialmente preferidos.

Em detalhe, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



10

em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de cicloalquila que é não-substituído ou substituído por hidroxila ou alcoxila inferior,

15 hidroxialquila inferior, hidroxialogenalquila inferior,

-CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquila, e

-CR¹¹R¹²-COOR¹³;

R⁹ é hidrogênio ou alquila inferior;

20 R¹⁰ é hidrogênio, hidroxila ou alcoxila inferior;

R¹¹ e R¹² independentemente um do outro são hidrogênio ou alquila inferior;

R¹³ é alquila inferior;

R^2 é hidrogênio;
 X é O ou NR^{14} ;
 R^{14} é hidrogênio ou alquila inferior;
 R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de
5 alquila inferior,
cicloalquila,
cicloalquilalquila inferior,
alcoxialquila inferior,
halogenalquila inferior,
10 carbamoilalquila inferior,
fenilalquila inferior,
heterociclilalquila inferior,
heteroarilalquila inferior, em que o grupo de heteroarilo é não-substituído ou mono- ou di-
15 substituído por alquila inferior, e
fenil que é não-substituído ou mono- ou di-
substituído por halogênio;
ou R^3 e R^{14} em conjunto com o átomo de nitrogênio ao
qual eles estão vinculados para formarem um anel
20 heterocíclico de 5-, 6- ou 7-elementos;
 R^4 e R^8 independentemente um do outro são hidrogênio ou
halogênio;
 R^5 e R^7 independentemente um do outro são selecionados
a partir do grupo que consiste de hidrogênio, ha-
25 logênio, halogenalquila inferior, halogenalcóxila
inferior e ciano;

R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenálquila inferior, halogenálcoxila inferior e ciano; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

5 Compostos preferidos da fórmula I de acordo com a presente invenção são aqueles em que X é O.

Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I da invenção, em que R^1 é cicloalquila que é não-substituído ou substituído por hidroxil ou alcoxila inferior, com aqueles compostos, em que R^1 é cicloalquila substituído por hidroxil, sendo especialmente preferidos.

Um outro grupo de compostos de fórmula I preferidos de acordo com a presente invenção são aqueles em que R^1 é $-CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquila e em que R^9 é hidrogênio ou alquila inferior e R^{10} é hidrogênio, hidroxil ou alcoxila inferior, com aqueles compostos da fórmula I, em que R^1 é $-CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquila e em que R^9 é hidrogênio e R^{10} é hidroxil, sendo os de maior preferência.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a invenção em que R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, alcoxilalquila inferior, halogenálquila inferior, carbamóilalquila inferior, fenilalquila inferior, heterociclilalquila inferior, heteroarilalquila inferior em que o grupo de heteroaril é não-substituído ou mono- ou di-

substituído por halogênio, e fenil que é não-substituído ou mono- ou di-substituído por halogênio, com aqueles compostos da fórmula I, em que R^3 é selecionado a partir de cicloalquilalquila inferior, alco-
5 xialquila inferior e heteroarilalquila inferior, sendo os de maior preferência.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^3 é cicloalquilalquila inferior, ou em que R^3 é alcoxialquila inferior.

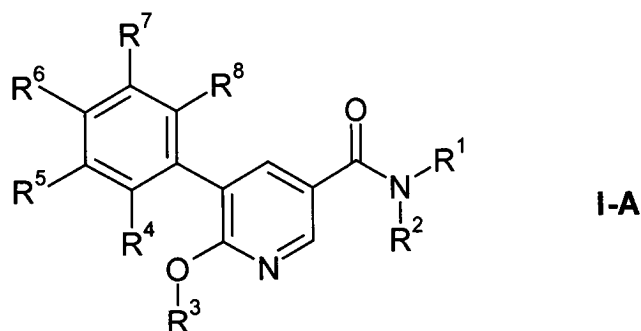
10 Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I da presente invenção em que R^4 e R^8 independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio, R^5 e R^7 independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio,
15 halogenalquila inferior, halogenalcóxila inferior e ciano, R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcóxila inferior e ciano, e nem todos de R^4 a R^8 são hidrogênio.

20 Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que R^6 é halogênio ou halogenalquila inferior e R^4 , R^5 , R^7 e R^8 são hidrogênio.

Compostos da fórmula I de acordo com a invenção igualmente preferidos são aqueles, em que R^4 é
25 halogênio, R^7 é halogênio ou halogenalquila inferior e R^5 , R^6 e R^8 são hidrogênio.

Adicionalmente, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a invenção em que X é NR¹⁴, e R¹⁴ é hidrogênio ou alquila inferior ou R¹⁴ em conjunto com R³ e com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados para formarem um anel heterocíclico de 5-, 6- ou 7-elementos.

Um outro grupo of compostos of fórmula I preferidos da presente invenção compreende os compostos que são dotados da fórmula



10

em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de cicloalquila que é não-substituído ou substituído por hidroxila ou alcoxila inferior,

15 -CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquila, e

-CR¹¹R¹²-COOR¹³;

R⁹ é hidrogênio ou alquila inferior;

R¹⁰ é hidrogênio, hidroxila ou alcoxila inferior;

R¹¹ e R¹² independentemente um do outro são hidrogênio ou alquila inferior;

20

R¹³ é alquila inferior;

R² é hidrogênio;

- R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de
alquila inferior,
cicloalquila,
cicloalquilalquila inferior,
5 alcoxialquila inferior, e
fenil que é não-substituído ou mono- ou di-
substituído por halogênio;
 R^4 e R^8 independentemente um do outro são hidrogênio ou
halogênio;
10 R^5 e R^7 independentemente um do outro são selecionados
a partir do grupo que consiste de hidrogênio, ha-
logênio e halogenalquila inferior;
 R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste de
hidrogênio, halogênio e halogenalquila inferior;
15 e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Preferidos são os compostos da fórmula I-A
tais como definidos anteriormente, em que R^1 é cicloal-
quila que é não-substituído ou substituído por hidroxí
ou alcoxila inferior. Especialmente preferidos são a-
20 queles compostos da fórmula I, em que R^1 é cicloalquila
substituído por hidroxí. Com maior preferência, R^1 é
cicloexil substituído por hidroxí.

Preferidos são também os compostos da fór-
mula I-A de acordo com a presente invenção, em que R^1 é
25 $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -cicloalquila e em que R^9 é hidrogênio ou al-
quila inferior e R^{10} é hidrogênio, hidroxí ou alcoxila
inferior. Especialmente preferidos são os compostos da
fórmula I, em que R^1 é $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -cicloalquila e em que

R^9 é hidrogênio e R^{10} é hidroxil. Para este grupo de compostos, o cicloalquila de maior preferência é ciclopropil.

Além disso, são igualmente preferidos os compostos da fórmula I-A de acordo com a presente invenção em que R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, cicloalquila e cicloalquilalquila inferior.

De maior preferência são aqueles compostos da fórmula I-A, em que R^3 é alquila inferior ou cicloalquilalquila inferior.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I-A, em que R^3 é alquila inferior. Com maior preferência, R^3 é butil.

Também especialmente preferidos são os compostos da fórmula I-A, em que R^3 é cicloalquilalquila inferior. Com maior preferência, R^3 é cicloalquilametil. Com maior preferência, R^3 é ciclopropilmetil.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I-A de acordo com a presente invenção, em que R^4 e R^8 independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio, R^5 e R^7 independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halogenalquila inferior; R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halogenalquila inferior, e nem todos de R^4 a R^8 são hidrogênio.

Especialmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I-A, em que R⁶ é halogênio ou halogenálquila inferior e R⁴, R⁵, R⁷ e R⁸ são hidrogênio. Com maior preferência, R⁶ é halogênio. Com maior preferência,
5 cia, R⁶ é fluoro ou cloro.

Ainda outros compostos da fórmula I-A da presente invenção especialmente preferidos são aqueles, em que R⁴ é halogênio, R⁷ é halogênio ou halogenálquila inferior e R⁵, R⁶ e R⁸ são hidrogênio. Com maior preferência,
10 rência, R⁴ é halogênio, R⁷ é halogenálquila inferior e R⁵, R⁶ e R⁸ são hidrogênio. O R⁴ de maior preferência compreende fluoro e R⁷ é trifluorometil.

Os compostos preferidos da formula geral I de acordo com a presente invenção compreendem os seguintes compostos:
15

- 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 20 6-butóxi-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-butóxi-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-
25 hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 6-butóxi-5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-butóxi-5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 10 5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-propoxi-nicotinamida,
- 5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-pentiloxi-nicotinamida,
- 15 N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(2,4-dicloro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 20 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metoxi-propoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metoxi-propoxi)-nicotinamida,
- 5 6-benzilamino-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-amino)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
10 (2-metoxi-etilamino)-nicotinamida,
- N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 15 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,4-difluoro-fenil)-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-5-
20 (4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1S,2S)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

- (*RS*)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-butil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- (*RS*)-5-(4-cloro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,
- 5 6-benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- (*RS*)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-butil)-6-(2-
10 metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-metoxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 15 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*SR*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(1-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-
20 metil-ciclopropilmetoxi)-nicotinamida,
- (-)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- (+)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopentilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etoxi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(3,3-dimetil-butóxi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-nicotinamida,
- 10 6-benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 15 *N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 20 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-isopropoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-isopropoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida,
- 25

- N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5- (4-cloro-fenil)-6-([1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 6-([1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
- 10 isobutóxi-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-etoxi-etoxi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-butóxi)-nicotinamida,
- 15 (-)-*cis*-5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 6-(4-carbamoil-butóxi)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- (-)-5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-
- 20 hidroximetil-butyl)-nicotinamida,
- (*RS*)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-pentil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(oxetan-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-
10 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 15 N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida,
- 20 (-)-cis-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- (-)-cis-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-
25 hidroximetil-butyl)-nicotinamida,

- (-)-*cis*-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 10 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 15 *cis*-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-metil-butil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
- 20 ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N*-((*S*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

- 6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- (*RS*)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
- 5 ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
- 10 (metil-propil-amino)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- (-)-cis-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-
- 15 nicotinamida,
- N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(metil-propil-amino)-nicotinamida,
- 20 *N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 3'-(4-cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,

5-(4-cloro-fenil)-N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,

5 (-)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,

5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida,

10 6-ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,

15 cis-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,

cis-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida,

20 cis-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,

5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butil)-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,

- (-)-*cis*-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 10 *cis*-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-butil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- (*RS*)-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-nicotinamida,
- 15 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 20 (*RS*)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- (*RS*)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- (-)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 25

- (-)-*cis*-5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- (+)-*cis*-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 5 (-)-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-metil-butil)-nicotinamida,
- (+)-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-metil-butil)-nicotinamida,
- (+)-5-(4-ciano-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida,
- 10 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
- (-)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-metil-butil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 15 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
- 20 (piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[metil-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-nicotinamida,
(RS)-N-(2-ciclobutil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(5-
10 metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 15 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
(RS)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(3,3,3-
20 trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
(RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-
nicotinamida,

- (RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 10 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 15 N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 20 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- e todos os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

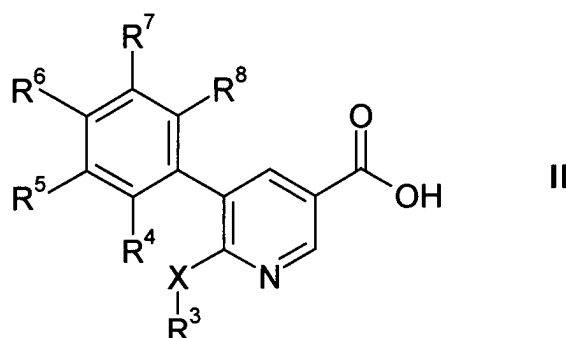
Um grupo de compostos preferidos é compreendido pelos seguintes:

- 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-*N*-
((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
6-butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-*N*-
((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
5 6-butóxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-
cicloexil)-nicotinamida,
6-butóxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-
propil)-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
10 hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
ciclopropilmetoxi-nicotinamida,
6-ciclopropilmetoxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-
fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
15 6-butóxi-5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-
2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-
N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
e todos os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
20 Especialmente preferidos é compreendido
pelos compostos que são selecionados a partir do grupo
que consiste de:
5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-
hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
5 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
10 (pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
e todos os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também se refere a um processo para a manufatura de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, processo esse que
15 compreende:

acoplar um composto da fórmula



em que X e R³ até R⁸ são tais como definidos anteriormente neste contexto, com uma amina da fórmula

20 H-NR¹R² **III**

em que R¹ e R² são tais como definidos anteriormen-

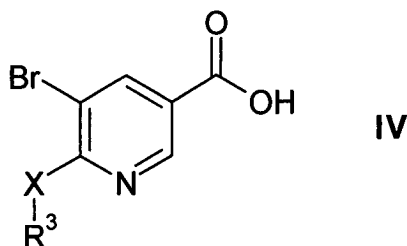
te, com o auxílio de um agente de acoplamento sob condições básicas,

e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Agentes de acoplamento para a reação dos compostos da fórmula II com aminas da fórmula III são, por exemplo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), ou O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluoroborato (TBTU). O agente de acoplamento preferido é TBTU. Bases que são adequadas incluem trietilamina, diisopropiletilamina e, preferentemente, base de Hünig.

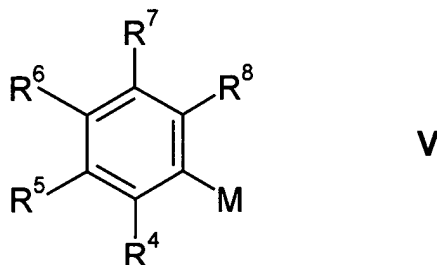
Alternativamente, a presente invenção também se refere a um processo para a manufatura de compostos da fórmula I tal como definida anteriormente, processo esse que compreende

acoplar um composto da fórmula



em que X e R³ são tais como definidos anteriormente

neste contexto, com uma espécie de metal aril da fórmula



em que R⁴ até R⁸ são tais como definidos anteriormente neste contexto e M significa ácido borônico ou um éster de ácido borônico, na presença de um catalisador de Pd sob condições básicas, e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

A espécie de metal de aril é preferentemente um ácido borônico de aril ou éster de ácido arilborônico. O catalisador de paládio é preferentemente um complexo de cloreto de paládio(II)-dppf, o qual é usado na presença de uma base, preferentemente carbonato de sódio.

Desta forma, os compostos da fórmula I podem ser manufaturados pelos métodos apresentados adiante, pelos métodos fornecidos nos exemplos ou por meio de métodos análogos. Condições de reação apropriadas para as etapas de reação individuais apropriadas são conhecidas para a pessoa versada na técnica. Os materiais de partida são ou encontrados disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por métodos análogos aos métodos expostos adiante ou nos exemplos ou por meio de métodos conhecidos na técnica.

A síntese dos compostos com a estrutura geral I pode ser realizada de acordo com os esquemas 1 a 4 seguintes.

Seguindo-se o procedimento de acordo com o
5 esquema 1, o composto **AA** metil ester de ácido (5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, CAS RN 78686-77-8) pode ser usado como material de partida. **AA** é encontrado disponível comercialmente ou pode, alternativamente, ser preparado por uma sequência de três etapas a partir
10 de ácido 6-hidroxi-3-piridinocarboxílico seguindo-se procedimentos da literature mediante bromação com bromo em ácido acético, preparação do cloreto de ácido 5-bromo-6-chloro-3-piridina carboxílico com oxicloreto fosforoso e/ou pentacloreto fosforoso e solvólise com
15 metanol.

O composto **AC** pode ser preparado a partir de **AA** mediante reação com um álcool primário ou secundário adequadamente substituído da fórmula **AB** ou um fenol da fórmula **AB** na presença de uma base, por exemplo
20 hidreto de sódio, em um solvente inerte, por exemplo dimetilformamida, sob temperaturas desde temperatura ambiente até temperatura de refluxo do solvente, preferentemente sob temperatura ambiente.

O composto **AE** pode ser preparado mediante
25 acoplamento de uma espécie de metal de aril adequadamente substituído da fórmula **AD**, preferentemente um ácido arilborônico ou éster de ácido arilborônico, com **AC** na presença de um catalisador adequado, preferente-

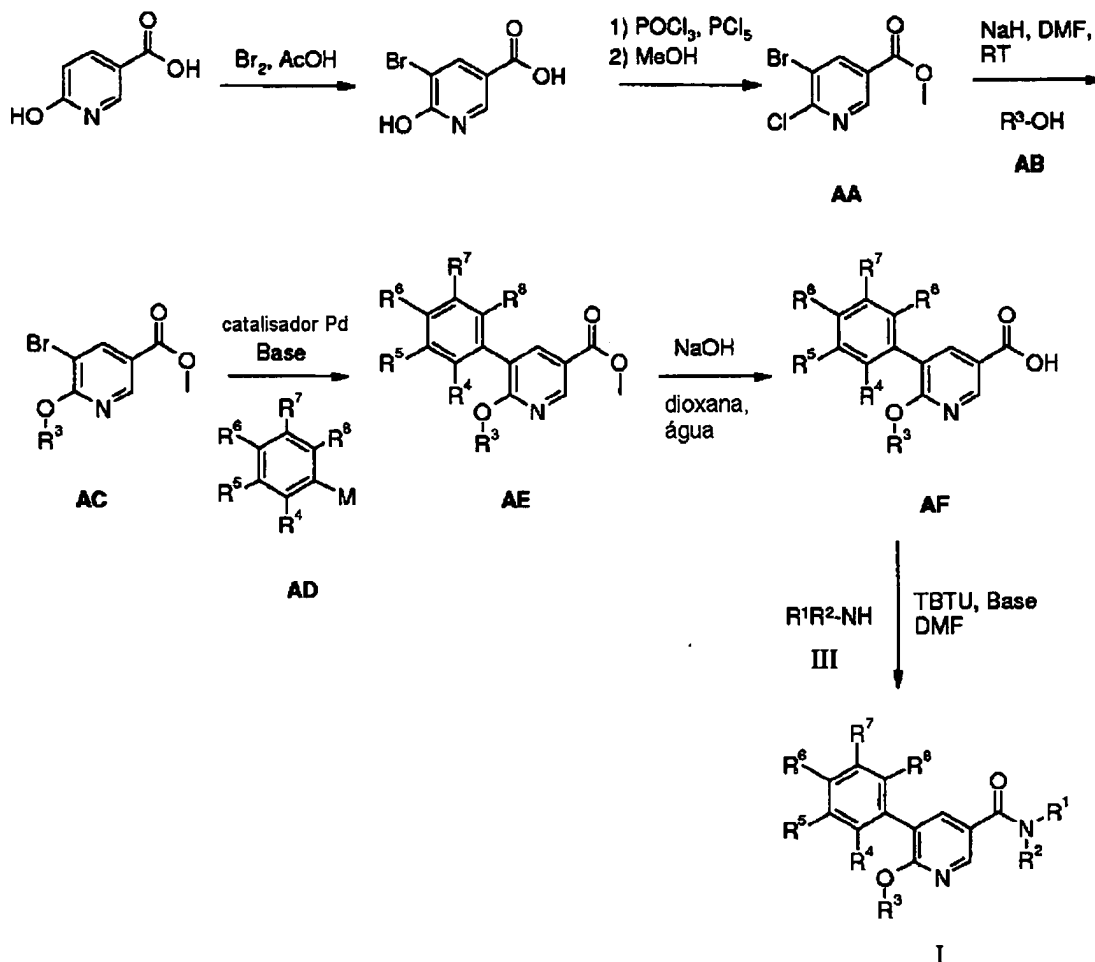
mente um catalisador de paládio e mais preferentemente misturas de acetato de paládio(II)acetato/ trifenilfosfina ou complexos de cloreto de paládio(II)-dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) e uma base, preferente-
5 mente trietilamina ou carbonato de sódio em um solvente inerte, tal como dimetilformamida ou tolueno.

O composto **AF** pode ser então obtido por meio de saponificação do composto **AC** por métodos conhecidos na técnica, por exemplo por saponificação com um
10 hidróxido de metal alcalino, por exemplo hidróxido de sódio, em um solvente adequado, por exemplo uma mistura de dioxana e água.

Na etapa seguinte são obtidos os compostos da fórmula I a partir do composto **AF** e a correspondente
15 amina da fórmula **III** por meio de reações de formação de ligação de amida adequadas. Estas reações são conhecidas na técnica. Por exemplo reagentes de acoplamento tais como N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), e tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) po-
20 dem ser empregados para realizar essa transformação. Um método conveniente consiste em usar, por exemplo, TBTU e uma base, por exemplo base de Hünig base(N-etildiisopropilamina) em um solvente inerte, tal como,

por exemplo, dimetilformamida sob temperatura ambiente.

Esquema 1

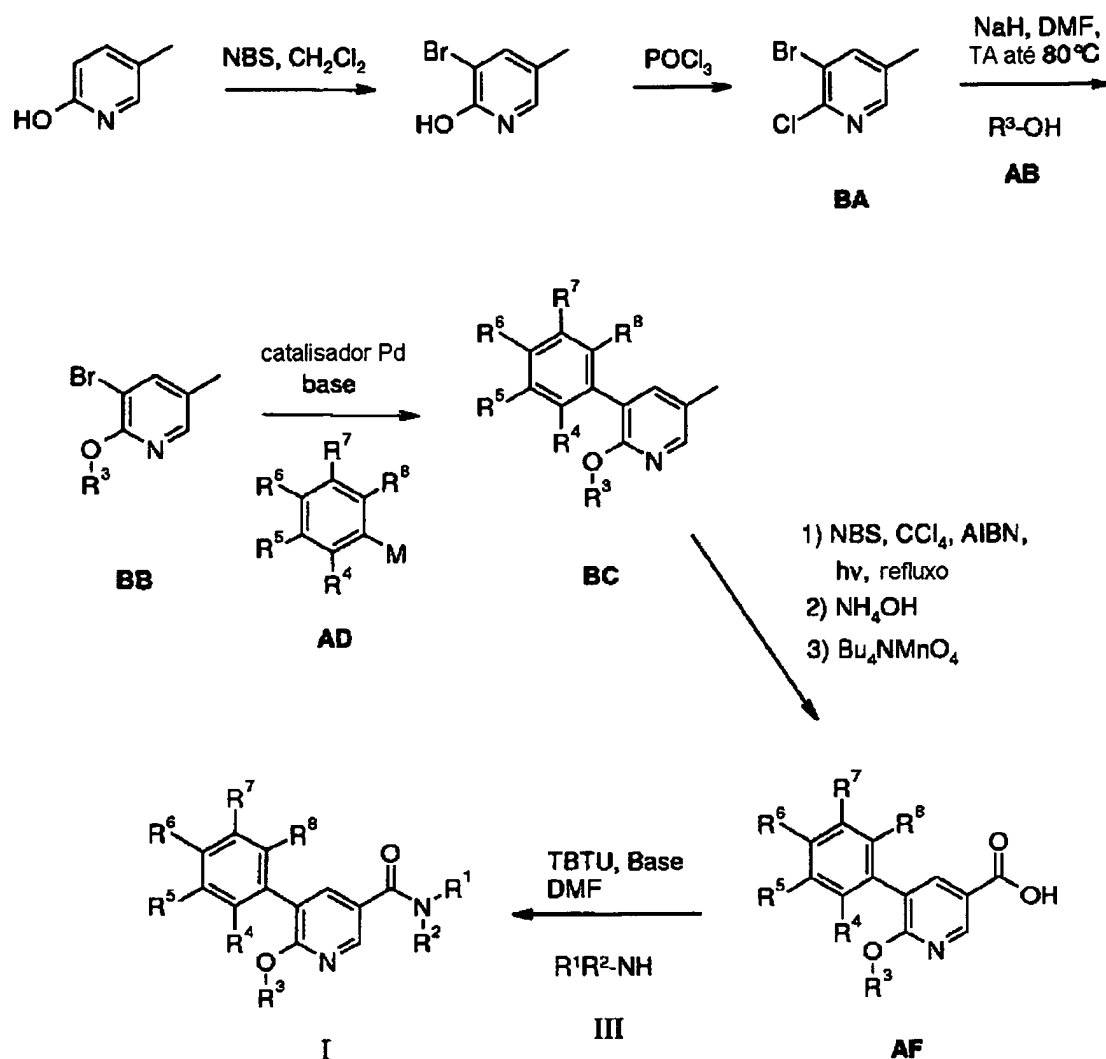


Alternativamente, compostos da fórmula I

5 podem ser preparados de acordo com o esquema 2 partindo-se do composto **BA** (5-bromo-6-cloro-3-picolina, CAS RN 17282-03-0), que se encontra disponível comercialmente ou pode ser preparado partindo-se de 6-hidroxi-3-picolina seguindo-se procedimentos da literatura por

10 meio de bromação com N-bromossuccinimida (NBS) e reação com oxicleto fosforoso.

Esquema 2



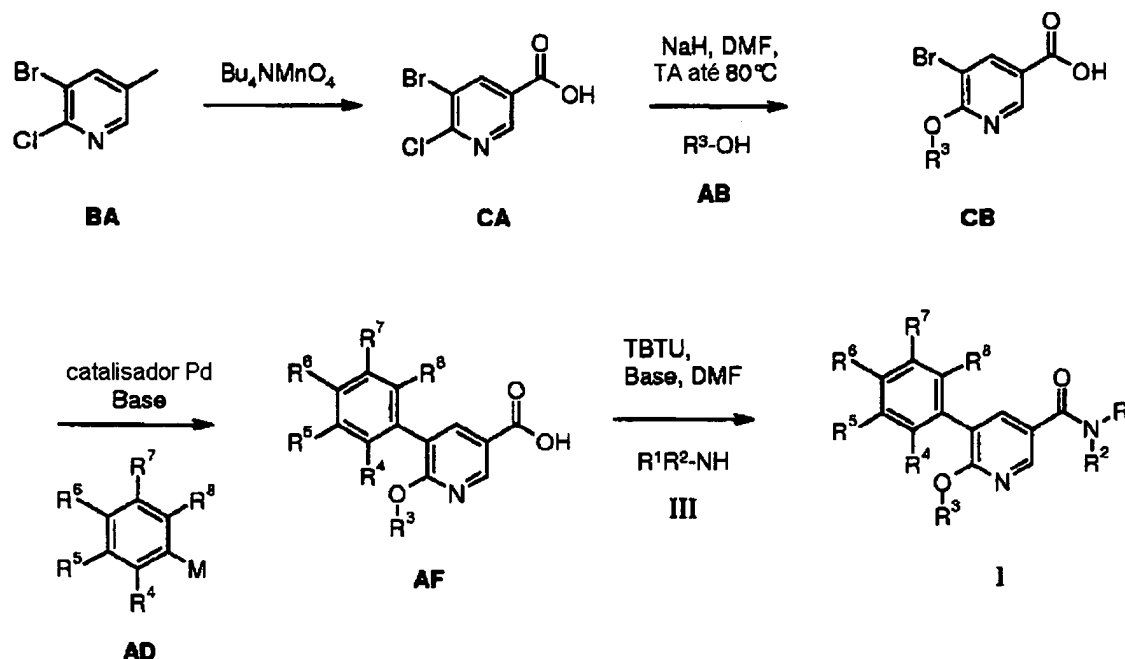
O composto **BB** é preparado a partir de **BA** por reação com um álcool primário ou secundário da fórmula **AB** adequadamente substituído, ou um fenol da fórmula **AB** na presença de uma base, por exemplo, hidreto de sódio, em um solvente inerte, por exemplo dimetilformamida, sob temperaturas variáveis desde a temperatura ambiente até temperatura de refluxo do solvente, preferentemente a 70°C .

O composto **BC** pode ser então preparado me-

diante acoplamento de uma espécie de metal de aril ade-
quadamente substituída, preferentemente um ácido aril-
borônico ou éster de ácido arilborônico da fórmula **AD**,
com **BB** na presença de um catalisador adequado, prefe-
5 rentemente um catalisador de paládio e ainda com maior
preferência complexos de cloreto de paládio(II)-dppf e
uma base, preferentemente carbonato de sódio em um sol-
vente inerte, tal como tolueno.

Partindo-se de **BC** o composto **AD** pode ser
10 obtido por oxidação direta ou de várias etapas do grupo
de metil por meio de métodos conhecidos na técnica,
tais como, por exemplo, aqueles revistos em março, Ad-
vanced Organic Chemistry, 5th ed. 2001, Wiley & Sons.
Mais especificamente, o composto **BC** pode ser bromado
15 com N-bromossuccinimida (NBS) na presença de um inicia-
dor de cadeia de radical, tal como, por exemplo, azo-
bisisobutironitrilo (AIBN) em um solvente inerte, por
exemplo, tetracloreto de carbono, por meio de irradia-
ção e aquecimento, saponificação do mono- ou dibrometo
20 produzido com, por exemplo, hidróxido de amônio para o
aldeído ou álcool e finalmente por oxidação com um a-
gente de oxidação adequado, por exemplo, permanganato
de tetrabutilamônio, em um solvente inerte, tal como
piridina.

Esquema 3



Alternativamente, compostos da fórmula I podem ser preparados de acordo com o esquema 3 partindo-se do composto **CA** (ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, CAS RN 29241-62-1) que é encontrado comercialmente ou que pode ser obtido por meio de processos da literatura ou por oxidação do composto **BA** com permanganato de tetrabutilamônio em piridina.

O composto **CB** é obtido a partir do composto **CA** por reação com um álcool primário ou secundário adequadamente substituído da fórmula **AB** ou uma fenol da fórmula **AB** na presença de dois ou mais equivalentes de uma base, por exemplo, hidreto de sódio, em um solvente inerte, por exemplo, dimetilformamida, sob temperaturas variáveis desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do solvente, preferentemente a 70°C.

O composto **AF** pode ser então preparado mediante acoplamento de uma espécie de metal de aril adequadamente substituído, preferentemente um ácido arilborônico ou éster de ácido arilborônico da fórmula **AD**,
5 com **CB** na presença de um catalisador adequado, preferentemente um catalisador de paládio e mais preferentemente complexos de cloreto de paládio(II)-dppf, e uma base, preferentemente carbonato de sódio, em um solvente inerte, tal como tolueno.

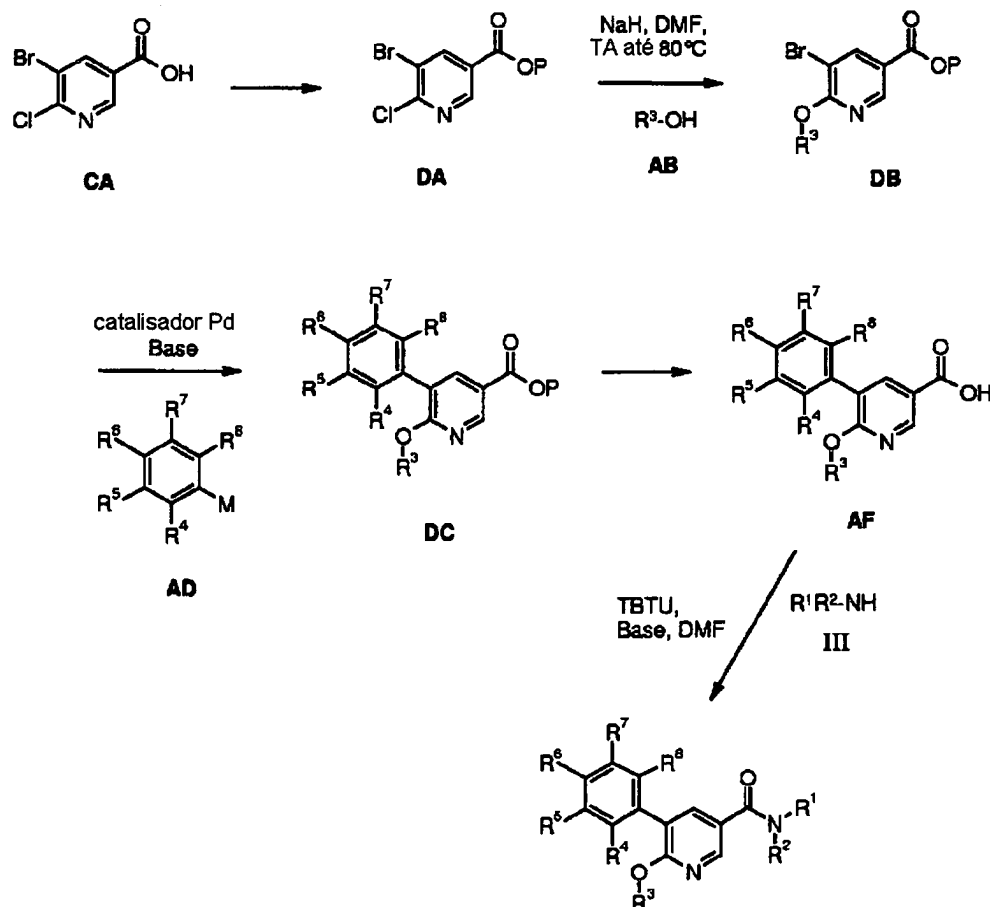
10 Alternativamente, os compostos da fórmula I podem ser preparados partindo-se do composto **CA** por proteção do grupo ácido com um grupo de proteção adequado (P) para proporcionar o composto **DA** por meio de métodos conhecidos na técnica (Esquema 4). Grupos de
15 proteção de ácido adequados são, por exemplo, benzil (Bn), benziloximetil (BOM), metoxietoximetil (MEM) ou grupos de alil e grupos de silil, tais como trimetilsilil, trietilsilil e tert-butildimetilsilil ésteres (para maiores detalhes vide T.W. Greene et al., Protective
20 Grupos in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3rd edition).

O composto **DB** pode ser preparado a partir de **DA** por reação com um álcool primário ou álcool secundário adequadamente substituído da fórmula **AB** ou um
25 fenol ode fórmula **AB** na presença de uma base, por exemplo hidreto de sódio, em um solvente inerte, por exemplo dimetilformamida, a temperaturas variáveis da temperatura ambiente até a temperatura de refluxo do sol-

vente, preferentemente sob temperatura ambiente.

Mediante acoplamento de uma espécie de metal de aril adequadamente substituída, preferentemente um ácido arilborônico ou um éster de ácido arilborônico da fórmula **AD**, com **DB** na presença de um catalisador adequado, preferentemente a catalisador de paládio e mais preferentemente complexos de cloreto de paládio(II)-dppf, e uma base, preferentemente carbonato de sódio em um solvente inerte tal como tolueno, obtém-se um composto **DC**. O composto **AF** pode, por sua vez, ser preparado pela desproteção do composto **DC** por meio de métodos conhecidos na técnica.

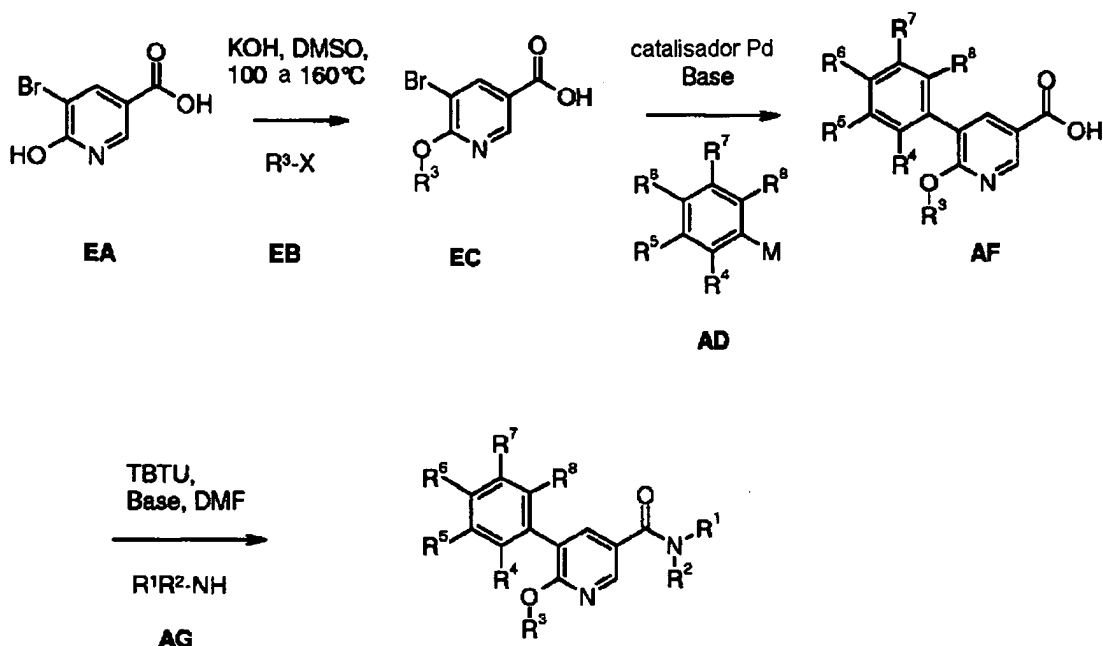
Esquema 4



Alternativamente, os compostos da fórmula I podem ser preparados de acordo com o esquema 5 partindo-se do composto **EA** por alquilação direta com um agente de alquilação **EB** para proporcionar um intermediário **EC**. Vantajosamente, essa alquilação pode ser conseguida na presença de uma base, por exemplo, hidróxido de potássio em um solvente inerte, por exemplo dimetilsulfóxido, sob temperaturas elevadas em um aparelho de microondas.

10 O composto **AF** pode ser preparado a partir de **EC** mediante acoplamento de uma espécie de metal de aril adequadamente substituído, preferentemente um ácido arilborônico ou éster de ácido arilborônico da fórmula **AD**, com **EC** na presença de um catalisador adequado,
15 preferentemente a catalisador de paládio e mais preferentemente complexos de cloreto de paládio(II)-dppf, e uma base, preferentemente carbonato de sódio em um solvente inerte, tal como tolueno.

Esquema 5

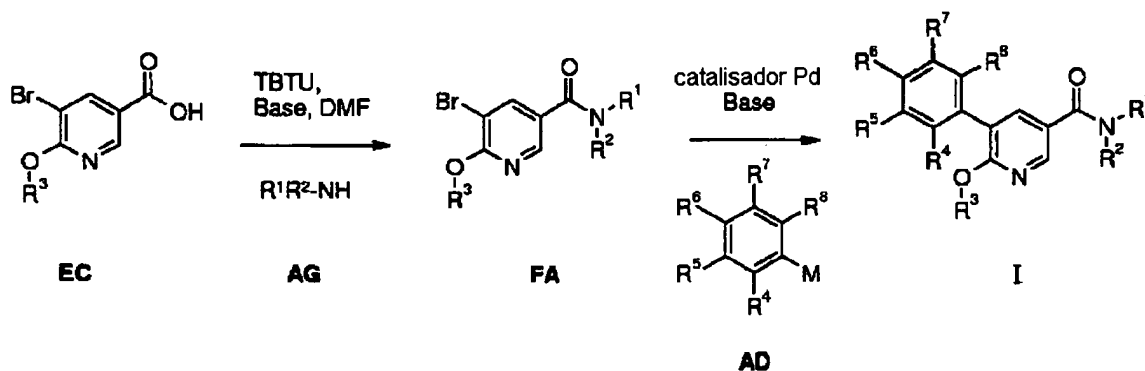


Alternativamente, compostos da fórmula I podem ser preparados de acordo com o esquema 6 partindo-se do composto **EC** mediante reação primeiramente com uma amina da fórmula **AG** utilizando-se reações de formação de ligação de amida adequadas para proporcionar um composto da fórmula **FA**. Estas reações são conhecidas na técnica. Por exemplo, reagentes de acoplamento tais como N,N'-carbonil-diimidazol (CDI), N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), e tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU) podem ser empregados para realizar essa transformação. Um método conveniente consiste em usar, por exemplo,

TBTU e uma base, por exemplo, base de Hünig (N-etildiisopropilamina) em um solvente inerte, tal como, por exemplo, dimetilformamida, sob a temperatura ambiente.

5 Os compostos da fórmula **I** podem ser preparados a partir de **FA** mediante acoplamento de uma espécie de metal de aril adequadamente substituída, preferentemente um ácido arilborônico ou éster de ácido arilborônico da fórmula **AD**, com **FA** na presença de um catalisador adequado, preferentemente um catalisador de paládio e mais preferentemente complexos de cloreto de paládio(II)-dppf, e uma base, preferentemente carbonato de sódio em um solvente inerte, tal como tolueno.

Esquema 6



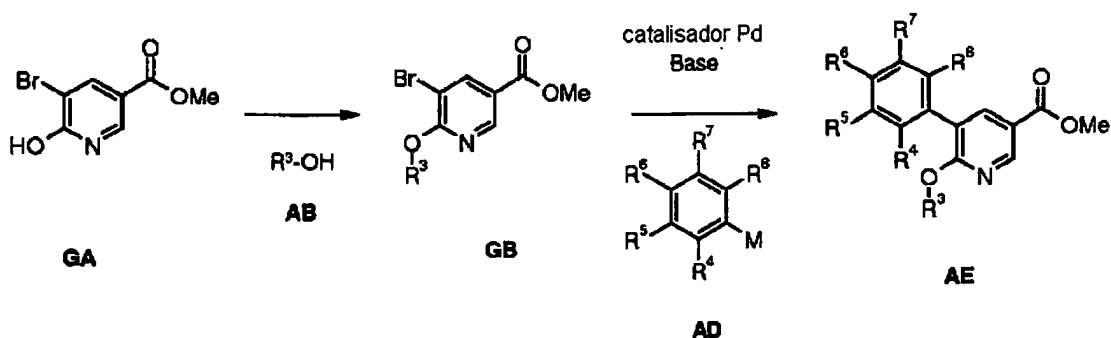
15

Alternativamente, compostos da fórmula **I** podem ser preparados de acordo com o esquema 7 partindo-se do composto **GA** por alquilação do tipo Mitsunobu utilizando-se um álcool da fórmula **AB** como agente de alquilação na presença de um agente de hidratação, por exemplo, utilizando-se trifenilfosfina e azodicarboxilatos como agentes de desidratação e de ativação, para

proporcionar um intermediário **GB**.

Compostos da fórmula **AE** podem ser preparados a partir de **GB** mediante acoplamento a uma espécie de metal de aril adequadamente substituída, preferentemente um ácido arilborônico ou um éster de ácido arilborônico da fórmula **AD**, com **FA** na presença de um catalisador adequado, preferentemente um catalisador de paládio e mais preferentemente complexos de cloreto de paládio(II)-dppf, e uma base, preferentemente carbonato de sódio em um solvente inerte, tal como tolueno.

Esquema 7



A invenção refere-se ainda aos compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, quando manufaturados de acordo com um processo tal como definido anteriormente.

Alguns compostos da fórmula I podem possuir centros assimétricos e são, conseqüentemente, capazes de existirem em mais do que uma forma estereoisomérica. Deste modo, a invenção também se refere aos compostos na forma isomérica substancialmente pura em um ou mais centros assimétricos, bem como na forma de mis-

turas, incluindo as suas misturas racêmicas. Esses isômeros podem ser preparados por meio de síntese assimétrica, por exemplo utilizando-se intermediários quirais ou misturas podem ser decompostos por meio de métodos convencionais, por exemplo, cromatografia (cromatografia com um adsorvente ou eluente quiral), ou uso
5 de um agente de dissolvimento.

Será apreciado que os compostos de acordo com a fórmula geral I nesta invenção podem ser derivados nos grupos funcionais para proporcionarem derivados
10 que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*.

Tal como se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula I ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos para o
15 tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação dos receptores de CB1.

A invenção conseqüentemente, também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um
20 composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitáveis.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias ativas terapêuticas, com particularidade
25 como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação dos receptores de CB1.

Em uma outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de CB1, método esse que compreende administrar um composto tal como definido anteriormente a um ser humano ou animal.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos tais como definidos anteriormente para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de CB1.

Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos tais como definidos anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de CB1. Esses medicamentos compreendem um composto tal como ficou definido anteriormente.

Neste contexto, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de CB1" significa enfermidades CB1 que podem ser tratadas e/ou impedidas por meio da modulação dos receptores de CB1. Essas enfermidades abrangem, sendo que não se fica limitado às mesmas, distúrbios psíquicos, especialmente ansiedade, psicose, esquizofrenia, depressão, abuso de psicotrópicos, por exemplo, abuso e/ou dependência de substâncias, incluindo dependência alcoólica e dependência de nicotina, neuropatias, enxaqueca, estresse, epilepsia, *disquinesias*, doença de Parkinson, amnésia,

distúrbios cognitivos e de memória, demência senil, doença de Alzheimer, distúrbios de alimentação, obesidade, diabetes do tipo II ou não dependentes de insulina (NIDD), enfermidades gastrintestinais, vômito, diarreia, 5 a, distúrbios urinários, distúrbios cardiovasculares, distúrbios de infertilidade, inflamações, infecções, câncer, distúrbios relacionados com demielinização, neuro-inflamação, com particularidade em aterosclerose, ou a síndrome de Guillain-Barré, encefalite virulenta, 10 incidentes vasculares cerebrais e trauma craniano.

De acordo com um aspecto preferido, a expressão "enfermidades associadas com modulação de receptores de CB1" refere-se a distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependente de insulina (NIDD), neuro-inflamação, diarreia, 15 abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência de álcool e dependência de nicotina. Em um aspecto de maior preferência, o referido termo está relacionado com distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependente de insulina (NIDD), abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência de álcool e de nicotina, com a obesidade sendo especialmente preferida. 20

Constitui um outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de obesidade e distúrbios relacionados com obesidade, o qual compreende a administração de uma quantidade terapêticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula 25

I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de outras drogas para o tratamento de obesidade e distúrbios alimentares, de forma que em conjunto eles proporcionam um alívio efetivo. Outras
5 drogas adequadas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, agentes anoréticos, inibidores de lípases, e inibidores de reapreensão de serotonina seletivos (SSRI). Combinações ou associações dos agentes supra podem abranger a administração separada, sucessiva ou
10 simultânea.

O inibidor de lípases preferido é tetraiodolipstatin.

Agentes de uso anoréticos que são adequados em combinação com um composto da presente invenção
15 incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina clorfen-termina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fen-
20 dimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex e sibutramina, e os seus sais farmaceticamente aceitáveis.

Os agentes anoréticos de maior preferência compreendem sibutramina e fentermina.

Os inibidores de reapreensão de serotonina seletivos adequados para o uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Constitui um outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II (diabetes mellitus não dependentes de insulina (NIDDM)) em um ser humano; o qual compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um inibidor de lipases, com particularidade em que o inibidor de lipases é orlistat. Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e um inibidor de lipases, com particularidade tetraidrolipstatina.

Constitui um outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano, que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de um agente anti-diabético selecionado a partir do grupo que consiste de 1) agonistas de PPAR γ tais co-

mo pioglitazona ou rosiglitazona, e assemelhados; 2) biguanidas tais como metformina, e assemelhados; 3) sulfoniluréias, tais como glibenclamida, e assemelhados; 4) agonistas de PPAR α/γ tais como GW-2331, e assemelhados 5) inibidores de DPP-IV- tais como LAF-237 (Vildagliptin) ou MK-0431, e assemelhados; 6) ativadores de Glucokinase tais como os compostos expostos, por exemplo, em WO 00/58293 A1, e assemelhados. Igualmente, um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético tal como 1) agonistas de PPAR γ tais como pioglitazona ou rosiglitazona, e assemelhados; 2) biguanidas tais como metformin, e assemelhados; 3) sulfoniluréias, tais como glibenclamida, e assemelhados; 4) agonistas de PPAR α/γ tais como GW-2331 GW-2331 e assemelhados; 5) inibidores de DPP-IV- tais como LAF-237 (Vildagliptin) ou MK-0431, e assemelhados; 6) 20 ativadores de Glicoquinase, tais como os compostos expostos em, por exemplo, WO 00/58293 A1, e outros assemelhados.

Constitui um outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de dislipidemias em um ser humano, o qual compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva

de um agente de abaixamento de lipídeos, tal como 1) seqüestran-tes de ácido de bÍlis, tais como colestiramina, e assemelhados; 2) inibidores de reductase HMG-CoA tais como atorvastatin, e assemelhados; 3) inibidores
5 de absorção de colesterol, tais como ezetimibe, e asse-
melhados; 4) inibidores de CETP tais como torcetrapib,
JTT 705, e assemelhados; 5) agonistas de PPAR α -, tais
como beclofibrato, fenofibrato, e assemelhados; 6) ini-
bidores de síntese de lipoproteÍnas, tais como niacina,
10 e assemelhados; e 7) agonistas receptores de niacina.
Um outro objetivo da invenção é o método tal como des-
crito anteriormente para a administração simultânea,
separada ou sucessiva de um composto de acordo com a
fórmula I e uma quantidade terapeuticamente efetiva de
15 um agente de abaixamento de lipídeos 1) seqüestran-tes
de ácido de bÍlis, tais como colestiramina, e asseme-
lhados; 2) inibidores de reductase HMG-CoA, tais como
atorvastatin, e assemelhados; 3) inibidores de absor-
ção de colesterol, tais como ezetimibe, e assemelhados;
20 4) inibidores de CETP, tais como torcetrapib, JTT 705,
e assemelhados; 5) agonistas de PPAR α , tais como beclo-
fibrato, fenofibrato, e assemelhados; 6) inibidores de
síntese de lipoproteÍnas, tais como niacina, e asseme-
lhados; e 7) agonistas receptores de niacina.

25 Demonstração de atividades biológicas adi-
cionais dos compostos da presente invenção pode ser re-
alizada através de ensaios *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo*
que são amplamente conhecidos na técnica. Por exemplo,

para se demonstrar a eficácia de um agente farmacêutico para o tratamento de distúrbios relacionados com obesidade tais como diabetes, Síndrome X, ou enfermidade aterosclerótica e distúrbios relacionados, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, podem utilizar-se os ensaios expostos em seguida.

Método para Medir Níveis de Glicose no Sangue

Camundongos db/db (obtidos a partir de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pela veia do olho ou da cauda) e agrupados de acordo com níveis de glicose no sangue médios. Eles são dosados oralmente (por dosagem em um veículo os seus sais farmacêuticamente aceitável) com o composto de teste uma vez por dia durante de 7 a 14 dias. Neste ponto, os animais são sangrados novamente pela veia do olho ou da cauda e os níveis de glicose do sangue são determinados.

Método para Medição dos Níveis de Triglicerídeos

Camundongos hApoA1 (obtidos a partir de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados (seja pela veia do olho ou da cauda) e agrupados de acordo com níveis de triglicerídeos de soro médio equivalentes. Eles são dosados oralmente (por dosagem em um veículo farmacêuticamente aceitável) com o composto de teste uma vez por dia durante de 7 a 14 dias. Os animais são então sangrados novamente pela veia do olho

ou da cauda e os níveis de triglicerídeos do soro são determinados.

Método para Medição dos Níveis de Colesterol-HDL

Para se determinarem os níveis de colesterol-HDL do plasma, camundongos hApoA1 são sangrados e agrupados com níveis de colesterol-HDL de plasma médios. Os camundongos são dosados oralmente uma vez diariamente com veículo ou composto de teste durante 7 a 14 dias e, então, sangrados no dia seguinte. O plasma é analisado quanto ao colesterol-HDL.

Adicionalmente, para demonstrar as atividades de CNS dos compostos da presente invenção, podem utilizar-se os seguintes ensaios *in vivo*.

Método para Testar Aprendizado de Tarefa e Memória Espacial

O Morris Water Maze é usado rotineiramente para se avaliar aprendizado de tarefas e memória espacial (Jaspers et al., Neurosci. Lett. 117:149-153, 1990; Morris, J. Neurosci. Methods 11:47-60, 1984). Neste ensaio, os animais são colocados em uma piscina com água que é dividida em quadrantes. Uma plataforma fica oculta em um dos quadrantes. O animal é colocado na piscina com água e fica-se esperando que localize a plataforma oculta dentro de um tempo predeterminado. Durante um número de tentativas de adestramento, o animal aprende a localização da plataforma e escapa da piscina. O animal passa por várias tentativas nesta

tarrafa. A distância total percorrida, número de tentativas para localizar a plataforma, latência para encontrar a plataforma e o percurso que o animal nadou é registrado para cada animal. A capacidade de aprendizagem do animal é medida pela extensão de tempo ou número de tentativas requeridas para encontrar a plataforma oculta. O déficit ou aperfeiçoamento de memória é determinado pelo número de tentativas ou pela latência para encontrar a plataforma em um nível de tempo predeterminado depois da aquisição. A propensão e memória podem ser medidas pelo número de vezes que o animal percorre o quadrante onde a plataforma estava localizada durante a fase de aquisição.

Método para Testar a Dependência de Drogas

A auto-administração em animais é um procedimento para prognosticar o potencial de abuso do composto em seres humanos. Modificações para este procedimento também podem ser usadas para identificar compostos que impedem ou que bloqueiam as propriedades de reforço de drogas que têm potencial de abuso. Um composto que suprime a auto-administração de uma droga pode impedir o abuso dessa droga ou a sua dependência. (Ranaldi et al., Psychopharmacol. 161:442-448, 2002; Campbell et al., Exp. Clin. Psychopharmacol. 8:312-25, 2000). Em um teste de auto-administração, animais são colocados nas câmaras operantes que contêm uma alavanca ativa e inativa. Cada resposta na alavanca ativa faz

com que uma infusão, seja ela do composto de teste ou de uma droga conhecida, seja auto-administrada. Pressões na alavanca inativa não têm efeito, mas elas também são registradas. Os animais são então treinados para auto-administrarem composto /droga durante um período de tempo fixado em que têm acesso à droga em cada sessão diária. A iluminação da luz das câmaras assinala o início da sessão e a disponibilidade do composto /droga. Quando a sessão termina, a luz da casa é desligada. Inicialmente, a infusão de droga ocorre com cada uma das pressões da alavanca ativa. Uma vez que tenha sido estabelecido o comportamento de prensagem de alavanca, o número de prensagens de alavanca para produzir uma infusão de droga é aumentado. Depois que se obtém uma auto-administração de composto /droga estável, o efeito de um segundo composto no efeito reforçado por droga poderá ser avaliado. A administração deste segundo composto antes da sessão poderá ou potenciar, ou extinguir, ou não produzir alteração no comportamento de auto-administração.

Os testes seguintes foram realizados com a finalidade de determinar a atividade dos compostos da fórmula I.

A afinidade dos compostos da invenção com os receptores de CB1 canabinóides foi determinada utilizando-se preparados de membrana de rim embrionário humano (HEK) em que o receptor de CB1 canábico humano é transitoriamente transfectado utilizando-se o sistema

Semliki Forest Virus em conjunto com [3H]-CP-55.940 como rádio-ligante. Depois de incubação de um preparado de membrana de células recém preparadas com o ligante [3H], com ou sem adição de compostos da invenção, realizou-se a separação do ligante aglutinado e livre por filtragem sobre filtros de fibra de vidro. A radioatividade no filtro foi medida por meio de contagem por cintilação de líquido.

A afinidade dos compostos da invenção com os receptores de CB2 canabinóides foi determinada utilizando-se preparados de membrana de rim embrionário humano (HEK) em que o receptor de CB2 canábis humano é transitoriamente transfectado utilizando-se o sistema Semliki Forest Virus em conjunto com [3H]-CP-55.940 como rádio-ligante. Depois de incubação de um preparado de membrana de células recém preparadas com o ligante [3H], com ou sem adição de compostos da invenção, realizou-se a separação do ligante aglutinado e livre por filtragem sobre filtros de fibra de vidro. A radioatividade no filtro foi medida por meio de contagem de cintilação de líquido.

A atividade antagonista de CB1 canabinóide dos compostos da invenção foi determinada por meio de estudos funcionais utilizando-se células de CHO em que receptores de CB1 canabinóide humano são expressados de maneira estável (vide M. Rinaldi-Carmona *et. al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1996) 871). A expressão es-

tável do receptor canabinóide humano em sistemas de células foi primeiro descrito em Nature 1990, 346, 561-564 (CB1) e em Nature 1993, 365, 61-65 (CB2), respectivamente. A ciclase de denilil foi estimulada utilizando-se *forskolin* e medida pela quantificação da quantidade de AMP cíclica acumulada. A ativação concomitante dos receptores de CB1 pelos agonistas dos receptores de CB1 (por exemplo, CP-55,940 ou (R)-WIN-55212-2) pode atenuar o acúmulo de cAMP induzido por *forskolin* de uma maneira dependente de concentração. Esta resposta mediada por receptor de CB1 pode ser antagonizada pelos antagonistas dos receptores de CB1, tais como os compostos da invenção.

Os compostos da fórmula (I) exibem uma excelente afinidade para o receptor de CB1, determinada com as condições experimentais descritas em Devane *et.al.* Mol. Pharmacol. **34** (1988) 605-613. Os compostos da presente invenção ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis são antagonistas e seletivos para o receptor de CB1 com afinidades abaixo de $IC_{50} = 0,5 \mu M$, de preferência abaixo de 200 nM, com maior preferência 1 nM a 100 nM. Eles exibem pelo menos uma seletividade de 10 vezes contra o receptor de CB2.

Composto do Exemplo	IC_{50} [μM]
2	0,186
3	0,039

7	0,102
---	-------

**Efeito do antagonista receptor de CB1
/agonista inverso em hipotermia induzida por CP 55.940-
em camundongos NMRI**

Animais

5 Utilizaram-se camundongos NMRI macho neste estudo, os quais foram obtidos a partir da Research Consulting Company Ltd (RCC) de Füllinsdorf (Switzerland). Neste estudo utilizaram-se camundongos, pesando 30-31g. A temperatura ambiente é de aproximadamente 10 20-21°C e a umidade relativa 55-65%. Mantém-se um ciclo de claro-escuro de 12 horas nos recintos, com todos os testes sendo realizados durante clara. O acesso a água corrente e alimento é mantido à vontade.

Método

15 Todas as medições foram realizadas entre 12:00 am e 5:00 pm. Os camundongos foram trazidos para este ambiente e aclimatados durante pelo menos duas horas antes de se iniciar a experiência. Eles tiveram sempre livre acesso ao alimento e à água. Para cada 20 dose, utilizaram-se 8 camundongos. As medições de temperatura corpórea retal foram registradas por meio de uma sonda retal (RET2 da Physitemp) e de um termômetro digital (Digi-sense n°8528-20 da Cole Parmer, Chicago USA). A sonda foi inserida cerca de 3,5 cm em cada ca- 25 mundongo.

A temperatura do corpo foi tirada 15 minutos antes da administração, seja do Veículo ou do antagonista/agonista inverso receptor de CB1. 30 ou 90 minutos depois i.p. ou p.o. da administração deste composto, respectivamente, a temperatura corpórea retal foi registrada a fim de se avaliar qualquer influência do composto propriamente dito. O agonista receptor de CB, CP 55.940 (0.3 mg/kg) foi imediatamente administrado de forma intravenosa, então, 20 minutos depois da administração i.v. de CP 55.940, a temperatura do corpo foi medida novamente.

A atividade *in vivo* dos compostos de fórmula (1) foi avaliada quanto à sua capacidade de regular o comportamento de alimentação pelo registro de consumo de alimento em animais privados de alimento.

Treinaram-se ratos para terem acesso a alimento durante 2h por dia e foram privados de alimento durante 22 horas. Quando eles foram treinados dentro deste programa, a quantidade de alimento tomada a cada dia durante esta sessão de ingestão de alimento de 2h foi sistemática, dia após dia.

Para se testar a capacidade dos compostos da fórmula I diminuir a ingestão de alimento, utilizaram-se 8 animais em um estudo de cruzamento. Os ratos foram alojados individualmente em caixas de Plexiglas com uma grade no piso e colocou-se um papel abaixo do fundo da gaiola para coletar qualquer vertedura. Um

distribuidor de alimento (comedouro) preenchido com uma quantidade de alimento pré-pesada foi apresentado aos animais durante 2 h. Ao final da sessão de ingestão de alimento, os ratos retornaram para a sua gaiola de base. Cada um dos ratos foi submetido a pesagem antes do início da experiência e registrou-se a quantidade de alimento consumido durante esta sessão de ingestão de alimento de 2h. Uma de diferentes doses de composto de teste ou de veículo foi administrada oralmente 60 minutos antes da sessão de ingestão de alimento de 2h. Um controle positivo Rimonabant (SR141716) foi incluído na experiência. Utilizou-se uma análise Anova com medições repetidas seguidas por um teste *posthoc* Student Neumann-Keuls. * $P < 0,05$ comparado com ratos tratados com Salina.

Além disso, a utilidade dos compostos da fórmula (1) em distúrbios ou enfermidades pode ser demonstrada em modelos de enfermidades em animais que foram reportados na literatura. Os seguintes são exemplos desses modelos de enfermidades em animais: a) redução de ingestão de alimento açucarado em sagüins (Behavioural Pharm, 1998, 9,179-181); b) redução de ingestão de sacarina e de etanol em camundongos (Psychopharm. 1997, 132, 104-106); c) atividade motora aumentada e condicionamento local em ratos (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30) ; d) atividade locomotora espontânea em camundongos (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); e) redução na

auto-administração de opiato em camundongos (Sci. 1999, 283, 401-404).

Os compostos da fórmula (I) e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, ou seja, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos. Prefere-se a administração por via oral.

A produção dos preparados farmacêuticos poderá ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao se trazerem os compostos descritos na fórmula (I) e/ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis; opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, a uma forma de administração galênica, em conjunto com materiais condutores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Materiais carreadores que são adequados são não somente os materiais condutores inorgânicos,

mas também materiais condutores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais condutores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais carreadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais carreadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicéridos, glicéridos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de

aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes dissimulantes e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

5 A dosagem dos compostos da fórmula I poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos
10 individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 100 mg. Na dependência da gravidade da enfermidade e do perfil fármaco-cinético exato, o composto poderá ser
15 administrado com uma ou várias unidades de dosagem diária, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 1-500 mg, de preferência 1-100 mg, de um composto da fórmula (I).

20 Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

Exemplos

25 MS = espectrometria de massa; EI = impacto de elétrons; ISP = spray de íons, corresponde a ESI (eletro-

spray); dados de NMR são reportados em partes por milhão (δ) em relação ao tetrametilsilano interno e são referenciados com o sinal de bloqueio de deutério proveniente do solvente de amostra (d_6 -DMSO a não ser que de outro modo estabelecido); as constantes de acoplamento (J) são em Hertz, pf = ponto de fusão; bp = ponto de ebulição; TBTU = O-(Benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametil-urônio-tetrafluoroborato; DMF = dimetilformamida, dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, DIPEA = diisopropiletilamina.

Exemplo 1

5-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

a) Ácido 5-bromo-1,6-diidro-6-oxo-3-piridinocarboxílico

15 A uma suspensão de ácido 1,6-diidro-6-oxo-piridinocarboxílico (40 g, 288 mmol) em ácido acético (75 ml) adiciona-se bromo (69 g, 431 mmol) gota a gota com agitação. A temperatura aumentou para 45°C e Uma mistura foi submetida a agitação durante a noite a 20 50°C. Uma mistura de reação foi concentrada *in vacuo* e o resíduo bruto de ácido 5-bromo-1,6-diidro-6-oxo-3-piridinocarboxílico foi usado na etapa seguinte sem purificação.

b) Metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-3-
25 piridinocarboxílico

A 63 g do material bruto anterior foi adicionado com agitação mecânica oxícloreto fosforoso (75

ml) e então pentacloreto fosforoso (120 g) em partes de forma tal que a temperatura não se elevou acima de 30°C. Uma mistura foi submetida a agitação durante a noite a 95°C e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi
5 dissolvido em diclorometano (150 ml) e metanol (150 ml) foi adicionado gota a gota. Uma mistura foi submetida a ebulição durante 2 horas e os solventes foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi repartido entre dietil éter e solução de bicarbonato de sódio. As fases orgâ-
10 nicas foram agrupadas, secadas com MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (*n*-heptano/etil acetato 6:1) para proporcionar 4 g do O composto do título na forma de um sólido incolor, pf 78-79°C.
15 c) Metil ester de ácido 5-bromo-6-ciclopentiloxi-3-piridinocarboxílico

Dissolveu-se ciclopentanol (1 ml, 11 mmol) em DMF (25 ml) e uma dispersão de hidreto de sódio em óleo (55-65%, 480 mg) foi adicionada sob temperatura
20 ambiente. Uma mistura foi submetida a agitação durante 1 hora sob temperatura ambiente e adicionou-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico (2,5 g, 10 mmol). Prosseguiu-se com agitação durante 1 hora sob temperatura ambiente e Uma mistura foi depois
25 disso partilhada entre água e dietil éter. As fases orgânicas foram agrupadas, secadas com MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (*n*-heptano/etil acetato

9:1) para proporcionar 0,8 g do composto do título na forma de um óleo incolor, MS (EI) 299,0, 301,0 (M)⁺.

d) Metil ester de ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-3-piridinocarboxílico

5 Dissolveu-se metil ester de ácido 5-bromo-6-ciclopentiloxi-3-piridinocarboxílico (0,33 g, 1,1 mmol) em DMF (3,5 ml). A esta solução foi adicionado ácido [2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-borônico (370 mg, 1,6 mmol), paládio(II)acetato (7 mg), trifenilfos-
10 fina (18 mg) e trietilamina (0,46 ml). Uma mistura toda foi aquecida com agitação a 100°C durante 20 horas, refrigerada para a temperatura ambiente e repartida entre diclorometano e uma mistura de água e solução de hidróxido de amônio concentrada (água/ ammonia 4:1
15 v/v). As fases orgânicas foram agrupadas, secadas com MgSO₄ e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (n-heptano/etil acetato 6:1) para proporcionar 0,27 g do composto do título na forma de um óleo amarelo claro,
20 MS (ISP) 400,4 (M+H)⁺.

e) Ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-3-piridinocarboxílico

Dissolveu-se metil éster de ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-3-
25 piridinocarboxílico (0,27 g, 0,7 mmol) em dioxana (6 ml). Water (6 ml) e solução de hidróxido de sódio (2 ml, 2N) foi adicionada e uma mistura foi submetida a ebulição com agitação durante 2,5 h, refrigerado para

temperatura ambiente e repartida entre dietil éter e ácido clorídrico (1N). As fases orgânicas foram agrupadas, secadas com Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O resíduo, 0,27 g do composto do título na forma de um sólido laranja-amarelo foi introduzido na etapa seguinte sem purificação, MS (ISP) 386,5 (M+H)⁺.

f) 5-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

Dissolveu-se ácido 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-3-piridinocarboxílico (0,14 g, 0,3 mmol) em DMF (5 ml). À solução foi adicionado TBTU (0,12 g, 0,4 mmol), N,N-diisopropiletil amina (0,3 ml, 1,7 mmol) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (58 mg, 0,4 mmol). Uma mistura de reação foi submetida a agitação durante 18 horas sob temperatura ambiente. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (gradiente *n*-heptano/etil acetato) para proporcionar 0,11 g do composto do título na forma de um óleo sólido incolor, MS (ISP) 483,4 (M+H)⁺.

Exemplo 2

6-Butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

a) 3-Bromo-5-metil-2(1H)-piridinona

Colocou-se em suspensão 5-metil-2(1H)-piridinona (50 g, 0,46 mol) em diclorometano (500 ml). N-bromossuccinimida (82 g, 0,46 mol) foi adicionado em partes com resfriamento. A adição foi concluída depois

de 15 minutos; Uma mistura foi submetida a agitação durante 1 hora sob temperatura ambiente e depois disso repartida entre diclorometano e água. As fases orgânicas foram agrupadas, secadas com Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cristalização a partir de etil acetato para proporcionar 55 g do composto do título na forma de um sólido amarelo claro, pf 156-161°C.

b) 3-Bromo-2-cloro-5-metil-piridina

UmUma mistura de 3-bromo-5-metil-2(1H)-piridinona (25 g, 0,13 mol) e oxicloreto fosforoso (500 ml) foi submetida a ebulição com agitação durante 20 horas. Removeu-se o oxicloreto fosforoso por meio de destilação e o resíduo foi vazado em gelo/água (800 ml). Uma mistura foi ajustada para pH 8,5 com solução de hidróxido de sódio 2 N e extraída com dietil éter. As fases orgânicas foram agrupadas, secadas com Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado. O resíduo, 23,4 g do composto do título na forma de um sólido esverdeado foi introduzido na etapa seguinte sem purificação, MS (EI) 204,9, 206,9 (M)⁺.

c) 3-Bromo-2-butóxi-5-metil-piridina

Uma dispersão de hidreto de sódio em óleo (55-65%, 1,16 g) foi adicionada em partes a uma solução bem dispersada de 1-butanol (2,4 ml, 27 mmol) em DMF (50 ml). Depois de se submeter a agitação Uma mistura durante 1 hora sob temperatura ambiente adicionou-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina (5,0 g, 24 mmol) e pros-

seguiu-se com a agitação durante 18 horas sob temperatura ambiente e durante 4 horas a 70°C. Uma mistura refrigerada foi vazada em solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com dietil éter. As fases orgânicas foram agrupadas, secadas com Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (*n*-heptano/etil acetato 8:1) para proporcionar 4,2 g do composto do título na forma de um óleo vermelho claro, MS (EI) 243,1, 245,1 (M)⁺.

d) 2-Butóxi-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-piridina

Dissolveram-se 3-bromo-2-butóxi-5-metil-piridina (0,96 g, 3,9 mmol) em tolueno (6 ml). A esta solução foi adicionado ácido [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-borônico (1,2 g, 5,9 mmol), complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) dicloro-metano (161 mg), e solução de carbonato de sódio 2 N (5,9 ml). Uma mistura toda foi aquecida com agitação a 90°C durante 18 horas, refrigerada para a temperatura ambiente e eluída com etil acetato sobre 10 g de ChemElut (Varian). O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (gradiente *n*-heptano/etil acetato) para proporcionar 0,99 g do composto do título na forma de um óleo amarelo, MS (ISP) 328,3 (M+H)⁺.

e) Ácido 6-butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-nicotínico

Adicionaram-se N-bromossuccinimida (1,2 g, 6,7 mmol) e 2,2'-azobis-(2-metil-propionitrilo) (5 mg) a uma solução de 2-butóxi-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-piridina (0,96 g, 2,9 mmol) em tetracloreto de carbono (30 ml). Uma mistura foi irradiada e submetida a ebulição com uma lâmpada de halogênio durante 2 horas, tempo este durante o qual se adicionaram 5 mg de 2,2'-azobis-(2-metil-propionitrilo) a cada 30 minutos. Depois de resfriamento Uma mistura foi vazada em solução de bissulfito de sódio (38-40%, 30 ml). Esta foi extraída com diclorometano. As fases orgânicas foram agrupadas, lavadas com água e secadas com MgSO₄. O solvente foi evaporado e o resíduo (umUma mistura de 5-bromometil-2-butóxi-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridina e 2-butóxi-5-dibromometil-3-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridina) foi dissolvido em etanol (19 ml). Solução de hidróxido de amônio (conc. 5 ml) foi adicionada e Uma mistura foi submetida a ebulição durante 1 hora. Depois de resfriamento Uma mistura de reação foi vazada em ácido clorídrico (1 N, 100 ml) e repartida em dietil éter. O solvente foi evaporado e o resíduo (umUma mistura de [6-butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol e 6-butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-piridina-3-carbaldeído) foi dissolvido em piridina (28 ml). Permanganato de tetrabutylamônio (3,1 g, 8,8 mmol) foi adicionado e Uma mistura foi aquecida com agitação durante 5 horas. Depois de resfriamento Uma mistura de

reação foi vazada em água gelada (100 ml), adicionou-se
solução de bissulfito de sódio (38-40%, 40 ml); Uma
mistura foi ajustada para pH ácido com ácido clorídrico
(250 ml, 2 N) e repartida em dietil éter. As fases or-
gânicas foram agrupadas, e secadas com MgSO_4 . O sol-
vente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cro-
matografia de coluna em sílica (*n*-heptano/etil acetato
3:1) para proporcionar 0,51 g do composto do título na
forma de um sólido amarelo, MS (ISP) 356.1 (M-H)⁻.
f) 6-Butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-*N*-
((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

Dissolveu-se ácido 6-butóxi-5-(2-fluoro-5-
trifluorometil-fenil)-nicotínico (0,10 g, 0,3 mmol) em
DMF (5 ml). À solução foi adicionado TBTU (0,10 g, 0,3
mmol), *N,N*-diisopropiletil amina (0,24 ml, 1,4 mmol) e
(1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol (47 mg, 0,3 mmol). Uma
mistura de reação foi submetida a agitação durante 18
horas sob temperatura ambiente. O solvente foi evapo-
rado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromato-
grafia de coluna em sílica (gradiente *n*-heptano/etil
acetato) para proporcionar 78 mg do composto do título
na forma de um sólido amarelo claro, pf 172-178°C, MS
(ISP) 455,3 (M+H)⁺.

Exemplo 3

6-Butóxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-
cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em ana-
logia ao Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-

metil-piridina, 1-butanol, ácido [4-cloro-fenil]-borônico e (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclohexanol como materiais de partida, MS (ISP) 403,2 (M+H)⁺.

Exemplo 4

5 6-Butóxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-nicotinamida

a) 2-Ciclopropil-2-trimetilsilaniloxy-propionitrilo

UmUma mistura de 1-ciclopropil-etanona (5 g, 59 mmol), cianeto de potássio (0,49 g, 7 mmol), cianeto de trimetilsilil (8,8 g, 89 mmol) e 18-coroa-6 (0,98 g, 4 mmol) foi aquecida durante 30 min até 145°C. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo contendo o composto do título foi usado na etapa seguinte sem purificação.

15 b) 1-Amino-2-ciclopropil-propan-2-ol

A uma suspensão de hidreto de lítio alumínio (4.5 g, 120 mmol) em tetraidrofurano (120 ml) a 0°C foi adicionada gota a gota uma solução de 2-ciclopropil-2-trimetilsilaniloxy-propionitrilo (10,9 g, 59 mmol) em tetraidrofurano (5 ml). Uma mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agitação durante 60 horas. O excesso de hidreto de lítio alumínio foi destruído mediante adição cuidadosa de uma solução de Na₂SO₄ saturada. Uma mistura foi se-

25 cada com Na₂SO₄ e filtrada através de um chumaço de Na₂SO₄. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo consistia do composto do título com pureza suficiente para reações de acoplamento de amida subseqüentes, ¹H

NMR(CDCl₃): 0,31 (m, 3H), 0,48 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 1,07 (s, 3H, CH₃), 2,64 (d, 1H, J~12 Hz), 2,79 (d, 1H, J~12 Hz), 3,68 (s, ~1H, OH).

c) 6-Butóxi-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, 1-butanol, ácido [4-cloro-fenil]-borônico e 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol como materiais de partida, MS (ISP) 403,2 (M+H)⁺.

Exemplo 5

5-(4-Cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, ciclopropanemetanol, ácido [4-cloro-fenil]-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida, MS (ISP) 401,2 (M+H)⁺.

Exemplo 6

5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, ciclopropanemetanol, ácido [4-cloro-fenil]-borônico e 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol como materiais de partida, MS (ISP) 401,2 (M+H)⁺.

Exemplo 7

6-Ciclopropilmetoxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-

fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, ciclopropanemetanol, ácido [2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-borônico e (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como materiais de partida, MS (ISP) 453,2 (M+H)⁺.

Exemplo 8

6-Butóxi-5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, 1-butanol, ácido [2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida, MS (ISP) 471,0 (M+H)⁺.

Exemplo 9

5-(2-Cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, ciclopropanemetanol, ácido [2-cloro-5-(trifluorometil)-fenil]-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida, MS (ISP) 469,1 (M+H)⁺.

25

Exemplo 10

6-Butóxi-5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to

Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, 1-butanol, ácido [2,4-dicloro-fenil]-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida, MS (ISP) 437,1 (M+H)⁺.

5

Exemplo 11

5-(2,4-Dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-propoxi-nicotinamida

UmUma mistura de 1,5 g (6 mmol) de metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 1,8 g (30
10 mmol) de propanol, 1,82 g (12 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene em 6 ml de THF foi aquecida para 74°C durante a noite. Evaporação de THF foi seguida por adição de água e etil acetato. A fase orgânica foi lavada com 1M KHSO₄ aquoso e as fases aquo-
15 sas combinadas re-extraídas com etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄ e evaporadas para secagem. O intermediário bruto foi usado na etapa consecutiva sem qualquer outra purificação. O resíduo foi repartido para a realização de várias rea-
20 ções consecutivas e metade do resíduo, 856 mg (4,49 mmol) ácido 2,4-dicloro-fenilborônico, 109 mg (0,15 mmol) complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio(II) dicloreto de diclorometano (1:1), 4,49 ml 2N Na₂CO₃ aquoso, em 10 ml tolueno e 4,5 ml água foi
25 aquecido a 80°C durante a noite. KOH foi adicionado e prosseguiu-se com o aquecimento a 80°C durante 2 horas. Uma mistura foi acidulada com 4N HCl aq. e extraída com etil acetato e evaporada. O resíduo foi purificado por

HPLC de preparação em eluição de fase inversa com um gradiente formado a partir de acetonitrilo/água/ HCOOH. As frações de produto combinadas foram evaporadas para proporcionar 236 mg de ácido 5-(2,4-dicloro-fenil)-6-propoxi-nicotínico. MS(m/e): 324,2 (M-H).

UmUma mistura de 23,5 mg (0,072 mmol) de ácido 5-(2,4-dicloro-fenil)-6-propoxi-nicotínico, 29 mg (0,09 mmol) de TBTU, 10 mg (0,086 mmol) (1R,2R)-2-amino-cicloexanol e 47,8 mg (0,37mmol) DIPEA em 1 DMF foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. Ácido acético foi adicionada e purificado por HPLC de preparação na eluição de fase inversa com um gradiente formado a partir de acetonitrilo/água/HCOOH. As frações de produto combinadas foram evaporadas para proporcionar 24,9 mg (85%) do composto do título. MS (m/e): 423,2 (MH⁺).

Exemplo 12

5-(2,4-Dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-pentiloxi-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, pentanol (disponível comercialmente), ácido 2,4-diclorofenil-borônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 451,2 (MH⁺).

Exemplo 13

N-(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(2,4-dicloro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etanol (disponível comercialmente), ácido 2,4-diclorofenil-borônico (disponível comercialmente) e 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol (disponível comercialmente) como materiais de partida.

MS (m/e): 439,3 (MH⁺).

Exemplo 14

6-Ciclopropilmetoxi-5-(2,4-dicloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se 5-bromo-6-cloro-nicotínico metiléster de ácido, ciclopropil-metanol (disponível comercialmente), ácido 2,4-diclorofenil-borônico (disponível comercialmente), e (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida.

MS(m/e): 435,3 (MH⁺).

Exemplo 15

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etanol (disponível comer-

cialmente), ácido 4-clorofenil-borônico (disponível comercialmente) e 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol (disponível comercialmente) como materiais de partida.

MS(m/e): 405,4 (MH⁺).

5

Exemplo 16

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do
10 Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-clorofenil-borônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS(m/e):
15 405,3 (MH⁺).

Exemplo 17

5-(4-Cloro-fenil)-N-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
20 analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-clorofenil-borônico (disponível comercialmente) e (trans)-2-amino-ciclohexanol (disponível
25 vel comercialmente) como materiais de partida. MS(m/e): 405,3 (MH⁺).

Exemplo 18

5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-

(3-metoxi-propoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 3-metoxi-propanol (disponível comercialmente), ácido 4-clorofenil-borônico (disponível comercialmente) e 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS(m/e): 419 (MH⁺).

10

Exemplo 19

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metoxi-propoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 3-metoxi-propanol (disponível comercialmente), ácido 4-clorofenil-borônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida.

20

MS(m/e): 419,1 (MH⁺).

Exemplo 20

6-Benzilamino-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

a) Etapa 1: Ácido 6-benzilamino-5-bromo-nicotínico

25

UmUma mistura de 0,3 g (1,27 mmol) 5-bromo-6-cloro-nicotínico metiléster de ácido e 0,34 g (3,17 mmol) benzilamina em 0,4 ml DMSO foi aquecida para 160°C no microondas durante 4 minutos. 0,6 ml de

água e 0,4 ml de 5N KOH aquoso foi adicionado e aquecido para 160°C no microondas durante 2 minutos. Adicionaram-se ácido acético e DMF e Uma mistura foi purificada por HPLC de preparação eluição de fase inversa com
5 um gradiente formado a partir de acetonitrilo/água/HCOOH. As frações de produto combinadas foram evaporadas para proporcionarem 0,195g (50%) do composto do título. MS(m/e): 307,1 (M-H).

b) Etapa 2: Ácido 6-benzilamino-5-(4-cloro-fenil)-
10 nicotínico

Uma mistura de 77 mg (0,25 mmol) de ácido 6-benzilamino-5-bromo-nicotínico, 58 mg (0,375 mmol) ácido 4-clorofenil borônico, 9,1 mg de complexo de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno dicloro paládio (II)
15 diclorometano 1:1 e 0,38 ml 2N Na₂CO₃ aquoso em 0,5 ml água e 2 ml dioxana, foi aquecida para 85°C durante 20 horas. Adicionou-se ácido fórmico, filtrou-se e uma mistura foi purificada por HPLC de preparação eluição de fase inversa com um gradient formado a partir de a-
20 cetonitrilo/água/HCOOH. As frações de produto combinadas foram evaporadas para proporcionarem 32,4 mg (38%) do composto do título. MS(m/e): 337,3 (M-H).

c) Etapa 3: 6-Benzilamino-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

25 Uma mistura de 16,2 mg (0,047 mmol) de ácido 6-benzilamino-5-(4-cloro-fenil)-nicotínico, 19,6 mg (0,06 mmol) de TBTU, 6,9 mg (0,06 mmol) (1R,2R)-2-amino-cicloexanol e 23 mg (0,18 mmol) DIPEA em DMF foi

submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. Ácido acético foi adicionado e purificado por HPLC de preparação eluição de fase inversa com um gradiente formado a partir de acetonitril/água/HCOOH. As
5 frações de produto combinadas foram evaporadas para proporcionarem 14,1 mg (55%) do composto do título. MS (m/e): 436,4 (MH⁺).

Exemplo 21

5-(4-Cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-amino)-N-((1R,2R)
10 -2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 20, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ciclopropanemetilamina, ácido 4-
15 clorofenil-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida. MS (m/e): 400,5 (MH⁺).

Exemplo 22

5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida

20 O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 20, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etilamina, ácido 4-clorofenil-borônico e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propil-
25 amina (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 404,4 (MH⁺).

Exemplo 23

N-((trans)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-

(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

a) Etapa 1: Ácido 5-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotínico

Uma mistura de 325 mg (1,3 mmol) de metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 233 mg (3,24 mmol) 2-metoxietanol e 493 mg (3,24 mmol) DBU foi aquecida sob radiação de microondas durante 2 minutos até 180°C. Adicionaram-se 0,65 ml de água e 0,49 ml 5N KOH aquoso e a mistura foi aquecida sob radiação de microondas durante 2 minutos para 160°C. A mistura foi acidulada com 1N HCl aquoso e extraída com etil acetato. Depois de evaporação o resíduo foi purificado por HPLC de preparação em eluição de fase inversa com a gradiente formado a partir de acetonitrilo/água/HCOOH. As frações de produto combinadas foram evaporadas para proporcionar 237 mg (66%) do composto do título na forma de um sólido branco. MS (m/e): 274 (M-H).

b) Etapa 2: 5-Bromo-N-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento de acoplamento de amida descrito para a síntese do Exemplo 1, a partir de ácido 5-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotínico e trans-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente). MS (m/e): 373,1 (MH⁺).

c) Etapa 3: N-((trans)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento de reação de Suzuki descrito

para a preparação do Exemplo 1, a partir de 5-bromo-*N*-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida e de ácido 4-trifluorometil-fenilborônico (disponível comercialmente). MS (m/e): 439,3 (MH⁺).

5

Exemplo 24

N-((trans)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se 5-bromo-*N*-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida e ácido 4-trifluorometoxifenilborônico (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 455,3 (MH⁺).

10

Exemplo 25

15 6-Ciclopropilmetoxi-5-(3,4-difluoro-fenil)-*N*-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se 5-bromo-*N*-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida e ácido 3,4-difluorofenilborônico (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 403,4 (MH⁺).

20

Exemplo 26

25 6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se 5-bromo-*N*-(trans-2-hidroxi-

cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida e ácido 4-fluorofenilborônico (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 385,4 (MH⁺).

Exemplo 27

5 6-Ciclopropilmetoxi-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-
10 N-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida (sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a síntese do Exemplo 23, a partir de metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ciclopropilmetanol (disponível comercialmente) e trans-2-amino-cicloexanol (disponível co-
15 mercialmente)) e ácido 4-fluorofenilborônico (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 435,4 (MH⁺).

Exemplo 28

6-Ciclopropilmetoxi-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-5-
20 (4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-N-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida e ácido 4-
25 trifluorometoxifenilborônico (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 451,3 (MH⁺).

Exemplo 29

5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1S,2S)-2-

hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-
5 N-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida e ácido 4-cianometoxifenilborônico (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 392,2 (MH⁺).

Exemplo 30

(RS)-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-butil)-6-(2-metoxi-
10 etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to Exemplo 102, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e 1-aminobutanol como ma-
15 teriais de partida para proporcionarem (RS)-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-butil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida. MS (ISP) 379,3 (M+H)⁺.

Exemplo 31

(RS)-5-(4-Cloro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-N-(3,3,3-
20 trifluoro-2-hidroxi-propil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e 3-amino-1,1,1-
25 trifluoro-propan-2-ol (CAS [431-38-9]) como materiais de partida para proporcionarem (RS)-5-(4-cloro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-nicotinamida. MS (ISP) 419,3 (M+H)⁺.

Exemplo 32

6-Benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

a) Ácido 6-benziloxi-5-bromo-nicotínico

5 Uma suspensão de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (CAS [29241-62-1], 1 g), benzilálcool (0,686 g) e KOH (1,104 g) em DMSO (4 ml) foi submetida a agitação a 140°C durante 15 minutos. DMSO (2 ml) foi adicionado e a mistura foi submetida a agitação a 140°C
10 durante 30 minutos. A mistura foi refrigerada para a temperatura ambiente. Gelo foi adicionado e a mistura foi acidulada utilizando-se 1 M HCl. A mistura foi extraída com etil acetato. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada, filtrada e concentrada. O produto
15 foi purificado por cromatografia instantânea (SiO₂, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1) para proporcionar ácido 6-benziloxi-5-bromo-nicotínico (0.308 g) na forma de um sólido branco.

b) 6-Benziloxi-5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-
20 nicotinamida

Em analogia to exemplo 1f, ácido 6-benziloxi-5-bromo-nicotínico foi acoplado com cloridrato de (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (CAS [5456-63-3]) utilizando-se TBTU e N,N-diisopropil etil amina em N,N-dimetilacetamida para proporcionar 6-benziloxi-5-bromo-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida na forma de um sólido de cor laranja.

c) 6-Benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-

cicloexil)-nicotinamida

A uma solução de 6-benziloxi-5-bromo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida (85 mg) em 1,2-dimetoxietano (1,6 ml) foi adicionado tetrakis(trifenil-fosfina)paládio(0) (24,5 mg). A mistura
5 foi submetida a agitação durante 10 minutos. Ácido 4-clorofenil-borônico (37,2 mg) foi dissolvido em 0,7 ml de EtOH e adicionado à mistura de reação. Uma solução de Na₂CO₃ (190 mg) em água (1 ml) foi adicionada. A
10 mistura de reação foi submetida a agitação a 85°C durante 3 horas. Depois de resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em etil acetato e lavado com salmoura. A fase orgânica foi secada,
15 filtrada e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (SiO₂, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 4:1) para proporcionar 6-benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida (50,6 mg) na forma de um sólido branco. MS (ISP) 437,2 (M+H)⁺.

20

Exemplo 33

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

25

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e 3-amino-2,2-dimetil-1-propanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-

(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida. MS (ISP) 393,1 (M+H)⁺.

Exemplo 34

(RS)-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

5 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e 2-(aminometil)-1-butanol (CAS [16519-75-8]) como materiais de partida
10 para proporcionarem (RS)-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida. MS (ISP) 393,3 (M+H)⁺.

Exemplo 35

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida
15

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de cis-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para
20 proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida racêmico. MS (ISP) 419,3 (M+H)⁺.

Exemplo 36

25 5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-metoxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

A uma suspensão de 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-

nicotinamida (exemplo 16, 50 mg) em THF (0,5 ml) foi adicionada uma dispersão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 5,4 mg) a 0°C. A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 hora. Metil iodeto (18,4 mg) foi adicionado e a mistura foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada *in vacuo*. O produto foi purificado por cromatografia instantânea (SiO₂, CH₂Cl₂ => CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-metoxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida (27 mg) na forma de um óleo incolor. MS (ISP) 419,4 (M+H)⁺.

Exemplo 37

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1SR,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato *trans*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1SR,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida racêmico. MS (ISP) 419.1 (M+H)⁺.

Exemplo 38

5-(4-Cloro-fenil)-N-(1-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil ester de

ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de 1-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-(1-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida. MS (ISP) 419,0 (M+H)⁺.

Exemplo 39

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-ciclopropil-metoxi)-nicotinamida

10 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, 1-metilciclopropanometanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como materiais de partida
15 para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-nicotinamida. MS (ISP) 415,3 (M+H)⁺.

Exemplo 40

(-)-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida
20

Por separação dos enantiômeros de 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida (Exemplo 15) com heptano/etanol em ChiralpakAD® obteve-se o (-)-enantiômero.
25 MS (ISP) 405,3 (M+H)⁺, α_D^{20} : -1,4° em CHCl₃.

Exemplo 41

(+)-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

5 Separação dos enantiômeros de 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida (exemplo 15) com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (+)-enantiômero. MS (ISP) 405,3 (M+H)⁺, α_D^{20} : +4,9° em CHCl₃.

Exemplo 42

5-(4-Cloro-fenil)-6-ciclopentilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

10 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, ciclopentanemetanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopentilmetoxi-N-
15 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP) 429,5 (M+H)⁺.

Exemplo 43

5-(4-Cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etoxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

20 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, ciclopropiletanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para pro-
25 porcionarem 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etóxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP) 415,2 (M+H)⁺.

Exemplo 44

5-(4-Cloro-fenil)-6-ciclobutilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, ciclobutanometanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP) 415,4 (M+H)⁺.

Exemplo 45

5-(4-Cloro-fenil)-6-(3,3-dimetil-butóxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, 3,3-dimetil-1-butanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-6-(3,3-dimetil-butóxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP) 431,4 (M+H)⁺.

Exemplo 46

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, 1-metil-ciclopropanometanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cis-2-

aminometil-1-cicloexanol cloridrato como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-nicotinamida racêmico. MS (ISP) 429,5 (M+H)⁺.

Exemplo 47

6-Benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico acid, benzilalcohol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cis-2-aminometil-1-ciclohexanol cloridrato como materiais de partida para proporcionar 6-benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida racêmico. MS (ISP) 451,3 (M+H)⁺.

Exemplo 48

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-fluorofenilborônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 389,2 (MH⁺).

Exemplo 49

N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-trifluorometilfenilborônico (disponível comercialmente) e (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida.

MS (m/e): 439 (MH⁺).

Exemplo 50

N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-metoxi-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-trifluorometoxifenilborônico (disponível comercialmente) e (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida.

MS (m/e): 455,1 (MH⁺).

Exemplo 51

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-isopropoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-isopropoxi-etanol (disponível co-

mercialmente), ácido 4-clorofenilborônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 433,2 (MH⁺).

5

Exemplo 52

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-isopropoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do
10 Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2-isopropoxi-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-fluorofenilborônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS
15 (m/e): 417,3 (MH⁺).

Exemplo 53

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do
20 Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, (2-metoxi-etil)-metil-amina (disponível comercialmente), ácido 4-clorofenilborônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol
25 (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 418,3 (MH⁺).

Exemplo 54

N-((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-[(2-metoxi-ethyl)-

metil-amino]-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-
5 6-cloro-nicotínico, (2-metoxi-etil)-metil-amina (disponível comercialmente), ácido 4-trifluorometil-fenilborônico (disponível comercialmente) and (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 452 (MH⁺).

10

Exemplo 55

5-(4-Cloro-fenil)-6-([1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do
15 Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, [1,3]dioxolan-4-il-metanol (disponível comercialmente), ácido 4-clorofenilborônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida.
20 MS (m/e): 433,2 (MH⁺).

Exemplo 56

6-([1,3]Dioxolan-4-ylmetoxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluoro-metil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do
25 Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, [1,3]dioxolan-4-yl-metanol (disponível comercialmente), ácido 4-

trifluorometilfenilborônico (disponível comercialmente) e (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 467,1 (MH⁺).

Exemplo 57

5 6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-
10 bromo-6-cloro-nicotínico, ciclopropilmetanol (disponível comercialmente), ácido 4-fluorofenilborônico (disponível comercialmente) and (1*R*,2*R*)-2-amino-ciclohexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 385,3 (MH⁺).

15 Exemplo 58

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-isobutóxi-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-
20 cloro-3-piridinocarboxílico, 2-metil-propanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-isobutóxi-nicotinamida. MS (ISP) 403,4
25 (M+H)⁺.

Exemplo 59

5-(4-Cloro-fenil)-6-(2-etoxi-etoxi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia to Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, 2-etoxi-etanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-etoxi-etoxi)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP) 419,3 (M+H)⁺.

Exemplo 60

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-butóxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinocarboxílico, 3-metil-butanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol cloridrato como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-butóxi)-nicotinamida. MS (ISP) 417,5 (M+H)⁺.

Exemplo 61

(-)-*cis*-5-(4-Cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, hidroximetilciclopropano, ácido [4-cloro-fenil]-borônico e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar *cis*-5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida racêmico. Separação com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-

enantiômero, MS (ISP) 415,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : -17,8° em Me-OH.

Exemplo 62

6-(4-Carbamoil-butoxi)-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-
5 hidroxil-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 5-hidroxivaleramida, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol
10 cloridrato de como materiais de partida para proporcionar
narem 6-(4-carbamoil-butoxi)-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxil-cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP) 446,1 (M+H)⁺.

Exemplo 63

15 (-)-5-(4-Cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 2, utilizando-se 3-bromo-2-cloro-5-metil-piridina, hidroximetilciclopropano, ácido [4-
20 cloro-fenil]-borônico e 2-aminometil-1-butanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butil)-nicotinamida racêmico. Separação com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero, MS (ISP)
25 389,1 (M+H)⁺, α_D^{20} : -4,6° em MeOH.

Exemplo 64

(RS)-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-pentil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil éster de ácido 5-bromo-6-hidroxi-nicotínico, 2-metoxietanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e 2-(aminometil)-1-pentanol como materiais de partida para proporcionarem (RS)-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-pentil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida. MS (ISP) 407,5 (M+H)⁺.

Exemplo 65

6-Ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ciclopropilmetanol (disponível comercialmente), ácido 4-trifluorometilfenil-borônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 435 (MH⁺).

Exemplo 66

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(oxetan-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-hidroximetiloxetano, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol cloridrato de como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(oxetan-2-ilmetoxi)-nicotinamida.

MS (ISP) 417,2 (M+H)⁺.

Exemplo 67

5- (4-Cloro-fenil) -N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida

5 O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2,2,2-trifluoro-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-clorofenil-borônico (disponível
10 vel comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 429,1 (MH⁺).

Exemplo 68

5- (4-Cloro-fenil) -N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
15 (2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2,2,2-trifluoro-etanol (disponível
20 comercialmente), ácido 4-clorofenil-borônico (disponível comercialmente) e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilamina (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 429,1 (MH⁺).

Exemplo 69

25 5- (4-Fluoro-fenil) -N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do

Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2,2,2-trifluoro-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-fluorofenil-borônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 413,1 (MH⁺).

Exemplo 70

N-(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida

10 O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2,2,2-trifluoro-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-fluorofenil-borônico (disponível comercialmente) e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilamina (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 413 (MH⁺).

Exemplo 71

20 N-((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2,2,2-trifluoro-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-trifluorometilfenil-borônico (disponível comercialmente) e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 463,1 (MH⁺).

Exemplo 72

N-(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2,2,2-trifluoro-etanol (disponível comercialmente), ácido 4-trifluorometilfenil-borônico (disponível comercialmente) e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilamina (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 463,1 (MH⁺).

Exemplo 73

N-((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 11, utilizando-se metiléster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, 2,2,2-trifluoro-etanol (disponível comercialmente), 4-trifluorometoxifenil-borônico ácido (disponível comercialmente) e (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol (disponível comercialmente) como materiais de partida. MS (m/e): 479 (MH⁺).

Exemplo 74

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida

a) 5-Bromo-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotínico ácido

Uma suspensão de metil ester de ácido 5-

bromo-6-cloro-nicotínico (1 g) e *N*-(2-metoxi-
etil)metilamina (0,89 g) em 1,8-diazabicyclo[5.4.0] un-
dec-7-ene (1,519 g) foi submetida a agitação a 60°C du-
rante 3 horas e a 90°C durante 1 hora. Adicionou-se 2
5 M NaOH (3,99 ml) e a mistura foi submetida a agitação a
90°C durante 15 minutos. Depois de resfriamento para a
temperatura ambiente adicionou-se 2 M HCl (3,99 ml). A
mistura foi acidulada utilizando-se solução de ácido
citríco concentrada. A mistura foi extraída com etil
10 acetato. A fase orgânica foi lavada com salmoura, se-
cada, filtrada e concentrada. O produto foi purificado
por meio de cromatografia instantânea (SiO₂, CH₂Cl₂ =>
CH₂Cl₂/MeOH 4:1) para proporcionar ácido 5-bromo-6-[(2-
metoxi-etil)-metil-amino]-nicotínico (1.06 g) na forma
15 de um sólido branco.

b) Ácido 5-(4-Cloro-fenil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-
amino]-nicotínico

Em analogia ao Exemplo 32c, fez-se reagir
ácido 5-bromo-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotíni-
20 co com ácido 4-clorofenilborônico para proporcionar á-
cido 5-(4-cloro-fenil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]
-nicotínico na forma de um sólido não branco.

c) 5-(4-Cloro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexil-
metil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida

25 Em analogia ao Exemplo 1f, acoplou-se áci-
do 5-(4-cloro-fenil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-
nicotínico com cloridrato de *cis*-2-aminometil-1-
cicloexanol utilizando-se TBTU e *N,N*-diisopropil etil

amina em N,N-dimetilacetamida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida racêmico na forma de um sólido não branco. MS (ISP) 432,4 (M+H)⁺.

5

Exemplo 75

(-)-cis-6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

a) Ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-nicotínico

Adicionou-se hidróxido de potássio (3,8 g, 51 mmol) a uma solução de ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico (CAS 29241-62-1; 3 g, 13 mmol) e ciclopropanometanol (1,5 ml, 19 mmol) em dimetilsulfóxido (12 ml). A mistura foi tratada por microondas a 100°C durante 4 minutos e vazou-se em uma mistura de água (50 ml) e ácido cítrico (150 ml, 10%). O sólido de precipitação foi coletado por filtração, lavado com água, dissolvido em etil acetato e secado com Na₂SO₄. O solvente foi removido para proporcionar um sólido que foi submetido a agitação com uma mistura de heptano/etilacetato (40 ml, 1:1), filtrado, lavado com heptano e secado para proporcionar 2,45 g do composto do título, na forma de um sólido incolor, MS (ISP) 270,1, 272,1 (M-H)⁻.

b) Ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotínico

25

Dissolveu-se ácido 5-bromo-6-ciclopropilmetoxi-nicotínico (2,28 g, 8 mmol) em uma mistura de tolueno (40 ml) e dimetilformamida (4 ml). A esta so-

lução adicionou-se ácido [4-fluoro-fenil]-borônico (1,2 g, 8 mmol), complexo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II) dicloro-metano (307 mg), e solução de carbonato de sódio 2 N (33 ml). A mistura
5 total foi aquecida com agitação a 90°C durante 4 horas, refrigerada para a temperatura ambiente e filtrada. As fases foram separadas; a fase orgânica foi descartada e a fase aquosa foi acidulada com 1 N ácido clorídrico (pH 2) e extraída com etilacetato. As fases de etila-
10 cetato foram agrupadas, secadas com Na₂SO₄ e filtradas sobre um pequeno chumaço de sílica gel (20 g). O solvente foi removido para proporcionar um sólido o qual foi submetido a agitação com heptano (200 ml), filtrado, lavado com heptano e secado para proporcionar 1,77
15 g do composto do título na forma de um sólido bege, MS (ISP) 286,0 (M-H)⁺.

c) *cis*-6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

Dissolveu-se ácido 6-ciclopropilmetoxi-5-
20 (4-fluoro-fenil)-nicotínico (0,50 g, 2 mmol) em DMF (20 ml). À solução adicionou-se TBTU (0,62 g, 2 mmol), *N,N*-diisopropiletil amina (1,5 ml, 9 mmol) e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol (317 mg, 2 mmol). A mistura de reação foi submetida a agitação durante 18 horas à
25 temperatura ambiente. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (*n*-heptano/etil acetato gradient) para proporcionar 585 mg do composto do título na forma de

um sólido incolor, MS (ISP) 399,2 (M+H)⁺.

d) (-)-*cis*-6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

5 Separação quiral de *cis*-6-ciclopropil-
metoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-
nicotinamida com heptano/etanol em ChiralpakAD® propor-
cionou o (-)-enantiômero, MS (ISP) 399,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : -
16,7° em MeOH.

Exemplo 76

10 (-)-*cis*-5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-
6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

 O composto do título foi sintetizado em
analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-
cloro-3-piridinacarboxílico, 2-metoxietanol, ácido (4-
15 cloro-fenil)-borônico e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol
como materiais de partida para proporcionarem *cis*-5-(4-
cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-
etoxi)-nicotinamida racêmico. Separação com hepta-
no/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-
20 enantiômero, MS (ISP) 419,1 (M+H)⁺, α_D^{20} : -16,6° em Me-
OH.

Exemplo 77

(-)-6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-
hidroximetil-butil)-nicotinamida

25 O composto do título foi sintetizado em
analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-
cloro-3-piridinacarboxílico, ciclopropanometanol, ácido
(4-fluoro-fenil)-borônico e 2-aminometil-1-butanol como

materiais de partida para proporcionarem 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-butyl)-nicotinamida racêmico. Separação com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-
5 enantiômero, MS (ISP) 373,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : -4,9° em MeOH.

Exemplo 78

(-)-*cis*-5-(4-Fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
10 analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-metoxietanol, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem *cis*-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-
15 etoxi)-nicotinamida racêmico. Separação com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero, MS (ISP) 403,4 (M+H)⁺, α_D^{20} : -17,1° em MeOH.

Exemplo 79

20 5-(4-Cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil éster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, cloridrato de ciclopropilmetil metilamina, ácido (4-cloro-fenil)-borônico
25 e (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol cloridrato de como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-

cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP) 414,3 (M+H)⁺.

Exemplo 80

5- (4-Cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-N-
((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

5 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, cloridrato de ciclopropilmetil metilamina, (4-cloro-fenil)-borônico ácido e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol cloridrato de como ma-
10 teriais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida. MS (ISP) 428,1 (M+H)⁺.

Exemplo 81

15 6-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-N-
((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, cloridrato de ciclopropilmetil metilamina, (4-fluoro-fenil)-borônico ácido e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol cloridrato de como mate-
20 riais de partida para proporcionarem 6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida. MS (ISP)
25 398,3 (M+H)⁺.

Exemplo 82

6-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-N-
((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, cloridrato de ciclopropilmetil metilamina, (4-fluoro-fenil)-borônico ácido e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol cloridrato de como materiais de partida para proporcionarem 6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida racêmico. MS (ISP) 412,1 (M+H)⁺.

10

Exemplo 83

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, ácido 3-metil-5-isoxazolemecanol, (4-cloro-fenil)-borônico e α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanomeanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 442,4 (M+H)⁺.

20

Exemplo 84

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 3-metil-5-isoxazolmetanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (1*R*,2*R*)-2-aminocicloexanol como materiais de partida para proporciona-

25

rem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-
6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP)
442,4, 444,4 (M+H)⁺.

Exemplo 85

5 *cis*-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-
(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-
cloro-3-piridinacarboxílico, 3-metil-5-isoxazolmeta-
10 nol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e *cis*-2-aminometil-
1-cicloexanol como materiais de partida para proporcio-
narem *cis*-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexil-
xilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida racêmico. MS
(ISP) 456,2 (M+H)⁺.

15

Exemplo 86

5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butil)-6-(3-metil-
isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-
20 cloro-3-piridinacarboxílico, 3-metil-5-isoxazolmetanol,
ácido (4-cloro-fenil)-borônico e 2-aminometil-1-butanol
como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-
cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butil)-6-(3-metil-
isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida racêmico, MS (ISP)
25 430,3 (M+H)⁺.

Exemplo 87

N-((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilme-
toxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

e

Exemplo 88

N-((*S*)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

5 Os dois compostos do título foram sintetizados em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil éster de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ciclopropilmetanol (disponível comercialmente), ácido 4-
10 trifluorometilfenilborônico (disponível comercialmente) e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilamina (disponível comercialmente) como materiais de partida e separados nos dois enantiômeros por cromatografia de coluna na fase quiral.

15 Exemplo 87; MS (m/e): 435,5 (MH⁺).

Exemplo 88; MS (m/e): 435,3 (MH⁺).

Exemplo 89

6-Ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

20 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborônico e cloridrato de *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de parti-
25 da para proporcionarem 6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida racêmico. MS (ISP) 465,3 (M+H)⁺.

Exemplo 90

(RS)-N-(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropil-metoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, 4-(trifluorometoxi)-fenilborônico ácido e 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol como materiais de partida para proporcionarem (RS)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluoro-metoxi-fenil)-nicotinamida. MS (ISP) 451,3 (M+H)⁺.

Exemplo 91

6-Ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-(trifluorometoxi)-fenilborônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida. MS (ISP) 451,1 (M+H)⁺.

Exemplo 92

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(metil-propil-amino)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, N-metil-N-

propilamina, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(metil-propil-amino)-
5 nicotinamida. MS (ISP) 402,3 (M+H)⁺.

Exemplo 93

5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
10 analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-piridinametanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida racêmico,
15 co, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Exemplo 94

(-)-cis-6-Ciclopropilmetoxi-N-((2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

20 Separação dos enantiômeros de 6-ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida (exemplo 89) com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero. MS (ISP) 465.3 (M+H)⁺.

25 Exemplo 95

N-((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em

analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, metoxietanol (disponível comercialmente), ácido 4-trifluorometilfenilborônico (disponível comercialmente) e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilamina (disponível comercialmente) como materiais de partida. Os dois enantiômeros foram separados por cromatografia de coluna em fase quiral. MS (m/e): 439 (MH⁺).

10

Exemplo 96

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(metil-propil-amino)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, N-metil-N-propilamina, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e cloridrato de (1R,2R)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(metil-propil-amino)-nicotinamida. MS (ISP) 386,2 (M+H)⁺.

20

Exemplo 97

N-((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, metoxietanol (disponível comercialmente), ácido 4-fluorofenilborônico (disponível

25

comercialmente) e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilamina (disponível comercialmente) como materiais de partida. Os dois enantiômeros foram separados por cromatografia de coluna em fase quiral. MS (m/e): 389,3 (MH⁺).

5

Exemplo 98

N-((*R*)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropil-metoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao procedimento descrito para a preparação do
10 Exemplo 23, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, ciclopropilmetanol (disponível comercialmente), ácido 4-fluorofenilborônico (disponível comercialmente) e 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilamina (disponível comercialmente) como materiais de partida.
15 Os dois enantiômeros foram separados por cromatografia de coluna em fase quiral. MS (m/e): 385,3 (MH⁺).

Exemplo 99

((1*R*,2*R*)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 3'-(4-cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-
20 carboxílico

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, piperidina, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e cloridrato de (1*R*,2*R*)-2-amino-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar
25 ((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 3'-(4-cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico. MS (ISP) 414,4 (M+H)⁺.

Exemplo 100

5-(4-Cloro-fenil)-N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida

a) 2-Ciclopropil-2-trimetilsilaniloxy-propionitrilo

5 A uma mistura perfeitamente agitada de ciclopropilmetilcetona (27,8 ml, 0,3 mol), trimetilsililcianeto (55,8 ml, 0,45 mol) e 18-coroa-6 (4,87 g, 18,5 mmol) adicionou-se cianeto de potássio (2,44 g, 37,5 mmol). A temperatura subiu para ~100°C e continuou-se com a agitação durante 1 hora com aquecimento para 145°C. Depois de refrigeração a mistura foi purificada por cromatografia de sílica (500 g sílica, heptano/etilacetato 6:1) para proporcionar 47,1 g do composto do título na forma de um óleo castanho claro, ¹H NMR(CDCl₃): 0,23 (s, 9H), 0,56 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 1,63 (s, 3H, CH₃).

10

15

b) α-(Acetiloxy)- α-metil-ciclopropanoacetonitrilo

 A uma mistura perfeitamente agitada de e refrigerada com gelo de 2-ciclopropil-2-trimetilsilaniloxy-propionitrilo (188,5 g, 1,03 mol) em acetonitrilo (1000 ml) adicionou-se anidrido acético (194 ml, 2,06 mol) e scandio trifluorometanossulfonato (5 g, 10,3 mmol). A temperatura subiu para ~10°C e prosseguiu-se com a agitação durante 15 minutos sob temperatura ambiente. O solvent foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi destilado para proporcionar 138 g do composto do título na forma de líquido incolor, bp: 84-86°C/6 mbar.

20

25

c) (S)- α -(Acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo
(Advertência: Cianeto de hidrogênio altamente tóxico é formado na experiência; utilizar proteção adequada). Emulsionaram-se 111,1 g (725 mmol) de
5 α -(acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo racêmico em 6,0 l de cloreto de sódio 0,1 M / 3,8 mM amortecedor de fosfato de sódio pH 7,0 por agitação. A emulsão foi refrigerada para 10°C e a reação hidrolítica foi iniciada pela adição de 6,0 g de colesterase a partir da
10 *Candida cylindraceae* (Roche Applied Sciences; Cat. No. 10129046) e o pH mantido em 7,0 pela adição controlada de solução de hidróxido de sódio 1,0 N sob agitação vigorosa. Depois de um consumo de 618,3 ml de solução (correspondente a conversão de 85%) a reação foi susta-
15 da pela adição de 5 l de diclorometano sob agitação vigorosa. A emulsão foi deixada assenter para separação de fase. A fase orgânica foi removida (a parte turbida foi filtrada através de Phase Separator (1PS; Whatman) tratado em silício e o filtrado submetido a agitação
20 com cerca de 1 l de auxiliary de filtro Speedex). A fase aquosa foi novamente extraída com 2 x 5 l de diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* para um volume de cerca de 40 ml e destiladas (finalmente cerca de 69-70°C/4 mbar) para
25 proporcionarem 13,70 g (89 mmol; 12%) de (S)- α -(acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo na forma de um óleo incolor. Análise: >99% GC; 96,8% ee (coluna: BGB-176; 30m x 0,25mm; 100-140°C com 2°C/ min; H₂;

90 kPa; Inj. 200°C; Det. 210°C); α_D^{20} : -31,61° (c=1,00; EtOH); EI-MS: 154,1 (M+H⁺).

d) (S)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol

A uma suspensão submetida a perfeita agitada e refrigerada com gelo de alumínio-hidreto de lítio (10,1 g, 0,266 mol) em THF (250 ml) adicionou-se uma solução de (S)- α -(acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo (13,6 g, 89 mmol) em THF (50 ml) de maneira tal que a temperatura da mistura de reação refrigerada não subiu além de 30°C. Uma vez concluída a adição, a mistura foi submetida a refluxo durante 2 horas com agitação e durante a noite sob temperatura ambiente. A mistura foi refrigerada e o alumínio-hidreto de lítio excedente foi destruído por adição sucessiva de água (17 ml); solução de hidróxido de sódio (15%; 34 ml) e água (51 ml). A mistura foi diluída com THF (150 ml), secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi destilado para proporcionar 4,4 g do composto do título na forma de um óleo incolor colorless oil, bp: 69-70°C/7 mbar, α_D^{20} : -13,32° (MeOH).

e) 5-(4-Cloro-fenil)-N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 3-metil-5-isoxazolmetanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (S)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida pa-

ra proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Exemplo 101

5 (-)-N-(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

Separação dos enantiômeros de N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida (exemplo 90) com
10 heptano/etanol em uma coluna de ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero. MS (ISP) 451,1 (M+H)⁺.

Exemplo 102

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida

15 a) Metil ester de ácido 5-bromo-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotínico

Metil ester de ácido 5-bromo-6-hidroxi-3-piridinacarboxílico (1,0 g, 4,3 mmol) foi colocado em suspensão em tetraidrofurano, 1-metil-1H-imidazol-2-
20 metanol (0,72 g, 6,5 mmol) e trifenilfosfina adicionou-se (1,70 g, 6,5 mmol). A esta mistura adicionou-se com agitação diisopropil-azodicarboxilato (1,35 ml, 6,5 mmol) sob temperatura ambiente. Prosseguiu-se com a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente, o sol-
25 vente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia com heptano/etilacetate/metanol em sílica gel para proporcionar 0,38 g do composto do título na forma de um sólido incolor, MS (ISP) 326,0, 328,0

(M+H)⁺.

b) Metil ester de ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotínico

Dissolveu-se metil ester de ácido 5-bromo-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotínico (0,35 g, 1,1 mmol) em tolueno (6 ml). A esta solução adicionou-se ácido (4-cloro-fenil)-borônico (0,17 g, 1,1 mmol), complexo de dicloro-metano [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio(II) (43 mg), e solução de carbonato de sódio 2 N (2 ml). A totalidade da mistura foi aquecida com agitação a 90°C durante 18 horas, refrigerada para a temperatura ambiente e submetida a eluição com etil acetato sobre 10 g ChemElut (Varian). O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (gradiente de n-heptano/etil acetato) para proporcionar ,29 g do composto do título na forma de um sólido não branco, MS (ISP) 358,1 (M+H)⁺.

c) Ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotínico

Dissolveu-se metil ester de ácido 5-(4-Cloro-fenil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotínico (0,28 g, 0,8 mmol) em tetraidrofurano (4,5 ml). Adicionaram-se água (1,5 ml) e hidróxido de lítio (99 mg, 2,3 mmol) e a mistura foi submetida a agitação durante 1 hora a 80°C. A mistura foi refrigerada para a temperatura ambiente; adicionou-se ácido cítrico (4 ml, 10%) e a mistura foi extraída com etil acetato. As

fases orgânicas foram agrupadas, secadas com Na₂SO₄ e o solvente evaporado para proporcionar um rendimento quantitativo do composto do título na forma de um sólido bege, MS (ISP) 342,0 (M-H)⁻.

- 5 d) 5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75 c, utilizando-se ácido 5-(4-cloro-fenil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotínico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 441,2 (M+H)⁺.

Exemplo 103

- 15 6-Ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluoro-metil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-(trifluorometil)-fenilborônico e cloridrato de cis-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 6-ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexil-metil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida racêmico. MS (ISP)

25 449,1 (M+H)⁺.

Exemplo 104

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-metanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e ((1*R*,2*R*)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Exemplo 105

10 *cis*-5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 1-metil-1*H*-1,2,4-triazole-5-metanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar *cis*-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida racêmico, MS (ISP) 456,3 (M+H)⁺.

20 Exemplo 106

cis-5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 102, utilizando-se metil ester de ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 1-metil-1*H*-imidazol-2-metanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar *cis*-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-

hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida racêmico, MS (ISP) 455,3 (M+H)⁺.

Exemplo 107

cis-5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(pyrimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-pirimidinometanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar *cis*-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(pyrimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida racêmico, MS (ISP) 453,2 (M+H)⁺.

Exemplo 108

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-butil)-6-(pyrimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-pirimidinometanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e 2-aminometil-1-butanol como materiais de partida para proporcionare 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-butil)-6-(pyrimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida racêmico, MS (ISP) 427,2 (M+H)⁺.

Exemplo 109

(-)-*cis*-6-Ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

Separação dos enantiômeros de 6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilme-

til)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida (exemplo 103) com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero. MS (ISP) 449,1 (M+H)⁺.

Exemplo 110

5 5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexil-metil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, 10 ácido 4-cianofenilborônico e cis-2-aminometil-1-cicloexanol cloridrato de como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida racêmico. MS (ISP) 406,3 (M+H)⁺.

15

Exemplo 111

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(pyrimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-pirimidinometanol, ácido 20 (4-cloro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(pyrimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 439,1 25 (M+H)⁺.

Exemplo 112

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 4-piridinametanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Exemplo 113

10 *cis*-5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 4-piridinametanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e *cis*-2-aminometil-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem *cis*-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 452,1 (M+H)⁺.

20 Exemplo 114

5-(4-Cloro-fenil)-N-(2-hidroxiometil-butil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 4-piridinametanol, (4-cloro-fenil)-borônico ácido e 2-aminometil-1-butanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxiometil-butil)-6-(piridin-4-

ilmetoxi)-nicotinamida racêmico, MS (ISP) 426,1 (M+H)⁺.

Exemplo 115

(RS)-5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi-
metil-butil)-nicotinamida

5 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroxi-
metil-ciclopropan, ácido 4-cianofenilborônico e 2-(aminometil)-1-butanol como materiais de partida para proporcionarem (RS)-5-
10 (4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi-
metil-butil)-nicotinamida. MS (ISP) 380,2 (M+H)⁺.

Exemplo 116

5-(4-Cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-
propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida

15 a) (R)- α -(Acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo

(Advertência: Cianeto de hidrogênio altamente tóxico é formado na experiência; utilizar proteção adequada). 119,8 g (782 mmol) de α -(acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo racêmico foi emulsionado
20 em 7,0 l de cloreto de sódio 0,1 M / 3,8 mM amortecedor de fosfato de sódio pH 7,0 por agitação. A emulsão foi refrigerada para 10°C e a reação hidrolítica foi iniciada pela adição de 8,0 g de triacilglicerol lipase a partir de germe de trigo (Sigma L-3001) e o pH mantido
25 em 7,0 pela adição controlada de solução de hidróxido de sódio 1,0 N sob agitação vigorosa a 10°C. Depois de um consumo de 605,8 ml de solução (correspondente a conversão de 78%), depois de 118 h, a reação foi susta-

da pela adição de 6 l de diclorometano sob agitação vigorosa. A emulsão foi deixada assentar durante a noite para separação de fases. A fase orgânica foi removida (a parte turbida foi filtrada através de Phase Separator tratado por silício (1PS; Whatman) e o filtrado foi submetido a agitação com cerca de 1 l de auxiliary de filtragem Speedex). A fase aquosa foi extraída novamente com 2 x 6 l diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* para um volume de cerca de 40 ml e destiladas (temperature final 68-69°C/4 mbar) para proporcionarem 17,88 g (117 mmol; 15%) de (R)- α -(acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo na forma de um óleo incolor. Análise: pureza >99% GC; 98,0% ee (coluna: BGB-176; 30m x 0,25mm; 100-140°C com 2°C/min; H₂; 90 kPa; Inj. 200°C; Det. 210°C); α_D^{20} : +32,92° (c=1,00; EtOH).

b) (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 100 d, utilizando-se (R)- α -(acetiloxi)- α -metil-ciclopropanoacetonitrilo como material de partida para proporcionar o composto do título na forma de um óleo incolor, bp: 70-72°C/7 mbar, α_D^{20} : +12,09° (MeOH).

c) 5-(4-Cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, ciclopropanometanol, ácido

(4-cloro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropil-metoxi-nicotinamida, MS
5 (ISP) 401,3 (M+H)⁺.

Exemplo 117

5-(4-Cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
10 analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 3-metil-5-isoxazolmetanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-
15 ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Exemplo 118

(RS)-6-Ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

20 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-trifluorometoxi-fenilborônico e 2-(aminometil)-1-butanol como materiais de partida para proporcionarem
25 (RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida. MS (ISP) 439,0 (M+H)⁺

Exemplo 119

(RS)-6-Ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi metil-butil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroxi metil-ciclopropan, ácido 4-trifluorometil-fenilborônico e 2-(aminometil)-1-butanol como materiais de partida para proporcionarem (RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi metil-butil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida. MS (ISP) 423,3 (M+H)⁺

Exemplo 120

(-)-6-Ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi metil-butil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

15 Separação dos enantiômeros de 6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi metil-butil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida (exemplo 119) com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero. MS (ISP) 423,0 (M+H)⁺, α_D^{20} : - 3,5° em MeOH.

20 Exemplo 121

(-)-cis-5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

25 Separação dos enantiômeros de 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida (exemplo 110) com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero. MS (ISP) 406,3 (M+H)⁺.

Exemplo 122

(+)-*cis*-5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida

5 Separação dos enantiômeros de 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*, 2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida (exemplo 110) com heptano/etanol em uma coluna de ChiralpakAD® proporcionou o (+)-enantiômero. MS (ISP) 406,3 (M+H)⁺.

Exemplo 123

10 (-)-5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((2-hidroximetil-butil)-nicotinamida

 Separação dos enantiômeros de 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-nicotinamida (exemplo 115) com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero. MS (ISP)
15 380,2 (M+H)⁺.

Exemplo 124

(+)-5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((2-hidroximetil-butil)-nicotinamida

20 Separação dos enantiômeros de 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-nicotinamida (exemplo 115) com heptano/etanol em ChiralpakAD® proporcionou o (+)-enantiômero. MS (ISP)
380.2 (M+H)⁺.

Exemplo 125

25 (+)-5-(4-Ciano-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida

 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-

cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-cianofenilborônico e (+)-1-amino-2-ciclopropilpropan-2-ol como materiais de partida para proporcionarem (+)-5-(4-ciano-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-
5 propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida. MS (ISP) 392,2 (M+H)⁺, α_D^{20} : +1,7° in MeOH.

Exemplo 126

6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida

10 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-fluorofenilborônico e cloridrato de 1-amino-2-metil-propan-2-ol como materiais de partida para pro-
15 porcionarem 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida. MS (ISP) 359,1 (M+H)⁺.

Exemplo 127

(-)-6-Ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-
20 trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

Separação dos the enantiômeros de 6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida (exemplo 118) com heptano/etanol em uma coluna de ChiralpakAD® proporcionou o (-)-enantiômero. MS (ISP) 439,0 (M+H)⁺.
25

Exemplo 128

6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-fluorofenilborônico e cloridrato de 1-aminometil-ciclopentanol (CAS [76066-27-8]) como materiais de partida para proporcionarem 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-nicotinamida. MS (ISP) 385,3 (M+H)⁺.

Exemplo 129

10 5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 3-piridinametanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

20 Exemplo 130

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 3-piridinametanol, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-

(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 422,0
(M+H)⁺.

Exemplo 131

5- (4-Cloro-fenil) -N- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-
5 propil) -6- (piridin-3-ilmetoxi) -nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 3-piridinametanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-
10 ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionar 5- (4-cloro-fenil) -N- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -6- (piridin-3-ilmetoxi) -nicotinamida, MS (ISP) 438,1 (M+H)⁺.

Exemplo 132

15 N- ((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil) -5- (4-fluoro-fenil) -6- (piridin-3-ilmetoxi) -nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 3-piridinametanol, ácido
20 (4-fluoro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionar N- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -5- (4-fluoro-fenil) -6- (piridin-3-ilmetoxi) -nicotinamida, MS (ISP) 422,0 (M+H)⁺.

25

Exemplo 133

5- (4-Cloro-fenil) -N- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -6- (3-metil-piridin-2-ilmetoxi) -nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em

analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, (3-metil-piridin-2-yl)-metanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais
5 de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 452,2 (M+H)⁺.

Exemplo 134

10 N-((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, (3-metil-piridin-2-yl)-
15 metanol, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionarem N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 436,4 (M+H)⁺.

20 Exemplo 135

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[metil-(4-metil-tiazol-2-ylmetil)-amino]-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 74, utilizando-se metil ester de
25 ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, metil-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amina (CAS [644950-37-8]), ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol cloridrato de como materiais de partida para proporcio-

narem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[metil-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-nicotinamida. MS (ISP) 471,2 (M+H)⁺.

Exemplo 136

5 (RS)-N-(2-Ciclobutil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida

a) 1-Amino-2-ciclobutil-propan-2-ol cloridrato de

Colocaram-se acetilciclobutano (4,7 g) e iodeto de zinco (0,016 g) sob argônio em um balão de
10 vidro seco. A mistura foi refrigerada em um banho de gelo. Adicionou-se cianeto de trimetilsilil (5,28 g) gota a gota. Depois de agitação durante 10 minutos o banho de gelo foi removido e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 30 minutos.
15 O produto bruto foi dissolvido em dietil éter (7 ml) e adicionado a LiAlH₄ (solução 4 M em dietil éter, 35,25 ml) a uma velocidade tal que se manteve um leve refluxo. A mistura foi aquecida para refluxo durante mais 1 h. Depois de resfriamento para a temperatura ambiente,
20 adicionou-se água (5,35 ml) lentamente. Adicionaram-se lentamente solução de NaOH (15% em água, 5,35 ml) e água (16,05 ml). A mistura foi filtrada e o filtrado foi secado sobre KOH, filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo was dissolvido em dietil éter. Adicionou-se
25 HCl (2 M em dietil éter, 23,5 ml). O sólido foi removido por filtração, lavado com éter e secado para proporcionar cloridrato de 1-amino-2-ciclobutil-propan-2-ol (6,92 g) na forma de um sólido incolor.

b) (RS)-N-(2-Ciclobutil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-fluorofenilborônico e 1-amino-2-ciclobutilpropan-2-ol cloridrato de como materiais de partida para proporcionarem (RS)-N-(2-ciclobutil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida. MS (ISP) 399,0 (M+H)⁺.

Exemplo 137

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 5-metil-3-isoxazolmetanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Exemplo 138

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 5-metil-3-isoxazolmetanol, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-

cicloexanol como materiais de partida para proporcionar
5- (4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-ciclo-
exil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida, MS
(ISP) 426,1 (M+H)⁺.

5

Exemplo 139

5-(4-Cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-
propil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-
10 cloro-3-piridinacarboxílico, 5-metil-3-isoxazolmetanol,
ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -
metil-ciclopropanometanol como materiais de partida pa-
ra proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-
ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(5-metil-isoxazol-3-
15 ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 442,1 (M+H)⁺.

Exemplo 140

N-((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-
fenil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
20 analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-
cloro-3-piridinacarboxílico, 5-metil-3-isoxazolmetanol,
ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -
metil-ciclopropanometanol como materiais de partida pa-
ra proporcionarem N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-
25 propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(5-metil-isoxazol-3-
ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 426,1 (M+H)⁺.

Exemplo 141

N-((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-

fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-piridinametanol, ácido
5 (4-fluoro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionar *N*-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 422,0 (M+H)⁺.

10

Exemplo 142

(RS)-6-Ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropano,
15 ácido 4-fluorofenilborônico e 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (CAS [354-68-7]) como materiais de partida para proporcionar (RS)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-
20 propil)-nicotinamida. MS (ISP) 413,3 (M+H)⁺.

Exemplo 143

(RS)-6-Ciclopropilmetoxi-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropano,
25 ácido 4-trifluorometil-fenilborônico e 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (CAS [354-68-7]) como ma-

teriais de partida para proporcionarem (RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida. MS (ISP) 463,0 (M+H)⁺.

5

Exemplo 144

(RS)-6-Ciclopropilmetoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, hidroximetil-ciclopropan, ácido 4-trifluorometoxi-fenilborônico e 3-amino-1,1,1-trifluoro-2-metil-propan-2-ol (CAS [354-68-7]) como materiais de partida para proporcionarem (RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida. MS (ISP) 479,0 (M+H)⁺.

15

Exemplo 145

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

20

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, (3-metil-piridin-2-il)-metanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 452,1 (M+H)⁺.

25

Exemplo 146

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, (3-metil-piridin-2-yl)-metanol, (4-fluoro-fenil)-borônico ácido e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 436,2 (M+H)⁺.

Exemplo 147

5-(4-Cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-piridinametanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 440,2 (M+H)⁺.

Exemplo 148

5-(4-Cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-piridinametanol, ácido

(4-cloro-fenil)-borônico e (R)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS
5 (ISP) 438.1 (M+H)⁺.

Exemplo 149

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em
10 analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 2-piridinametanol, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP)
15 422,0 (M+H)⁺.

Exemplo 150

5-(4-Fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida

20 O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 4-piridinametanol, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e ((1R,2R)-2-amino-1-cicloexanol como materiais de partida para proporcionar 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-
25 6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 422,0 (M+H)⁺.

Exemplo 151

N-((*R*)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 4-piridinametanol, ácido (4-fluoro-fenil)-borônico e (*R*)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionarem *N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 422,0 (*M*+*H*)⁺.

Exemplo 152

5-(4-Cloro-fenil)-*N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 4-piridinametanol, ácido (4-cloro-fenil)-borônico e (*R*)- α -(aminometil)- α -metil-ciclopropanometanol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida, MS (ISP) 438,1 (*M*+*H*)⁺.

Exemplo 153

5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida

O composto do título foi sintetizado em analogia ao Exemplo 75, utilizando-se ácido 5-bromo-6-cloro-3-piridinacarboxílico, 4-piridinametanol, ácido (4-ciano-fenil)-borônico e ((1*R*,2*R*)-2-amino-1-cicloexa-

nol como materiais de partida para proporcionarem 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida, MS (ISP) 392,2 (M+H)⁺.

Exemplos Galênicos

5 Exemplo A

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Ingredientes	Por Comprimido	
Núcleo:		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polyethylene glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

10 O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose micro-cristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinil-pirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e

estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

5 **Exemplo B**

Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

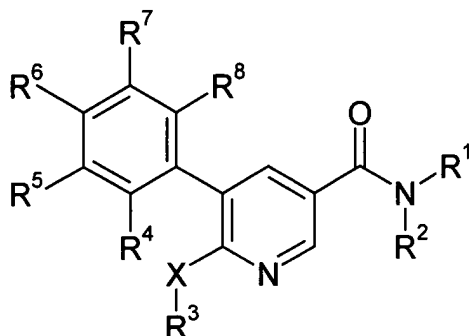
Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polyethylene Glycol 400	150,0 mg
Ácido Acético	para um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura Polyethylene Glycol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 por meio de Ácido Acético. O volume é ajustado para 1,0 ml mediante adição da quantidade residual de água. A solução é fil-

trada, vazada em frascos utilizando uma cobertura apropriada e esterilizada.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados pelo fato de**
compreenderem a fórmula geral



5 em que

R¹ é selecionado a partir do grupo que consiste de
cicloalquila que é não-substituído ou substituído
por hidroxila ou alcoxila inferior,
hidroxialquila inferior, hidroxialogenalquila in-
10 ferior,

-CH₂-CR⁹R¹⁰-cicloalquila, e

-CR¹¹R¹²-COOR¹³;

R⁹ é hidrogênio ou alquila inferior;

R¹⁰ é hidrogênio, hidroxila ou alcoxila inferior;

15 R¹¹ e R¹² independentemente um do outro são hidrogê-
nio ou alquila inferior;

R¹³ é alquila inferior;

R² é hidrogênio;

X é O ou NR¹⁴;

20 R¹⁴ é hidrogênio ou alquila inferior;

R³ é selecionado a partir do grupo que consiste de
alquila inferior,
cicloalquila,

- cicloalquilalquila inferior,
alcoxialquila inferior,
halogenalquila inferior,
carbamoilalquila inferior,
5 fenilalquila inferior,
heterociclilalquila inferior,
heteroarilalquila inferior, em que o grupo de heteroarilo é não-substituído ou mono- ou disubstituído por alquila inferior, e
10 fenil que é não-substituído ou mono- ou disubstituído por halogênio;
ou R³ e R¹⁴ em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados para formarem um anel heterocíclico de 5-, 6- ou 7-elementos;
15 R⁴ e R⁸ independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio;
R⁵ e R⁷ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcoxila
20 inferior e ciano;
R⁶ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcoxila inferior e ciano;
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.
25 2 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato de** que X é O.

3 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizados pelo fato de** que R^1 é cicloalquila que é não-substituído ou substituído por hidroxila ou alcoxila inferior.

5 4 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados pelo fato de** que R^1 é cicloalquila substituído por hidroxila.

10 5 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados pelo fato de** que R^1 é $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -cicloalquila e em que R^9 é hidrogênio ou alquila inferior e R^{10} é hidrogênio, hidroxila ou alcoxila inferior.

15 6 - Composto da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 4 ou 5, **caracterizados pelo fato de** que R^1 é $-\text{CH}_2-\text{CR}^9\text{R}^{10}$ -cicloalquila e em que R^9 é hidrogênio e R^{10} é hidroxila.

20 7 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizados pelo fato de** que R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, alcoxialquila inferior, halogenalquila inferior, carbamoilalquila inferior, fenilalquila inferior, heterociclilalquila inferior, heteroarilalquila inferior, em que o grupo de heteroaril é não-substituído ou mono- ou di-substituído por halogênio, e
25 fenil que é não-substituído ou mono- ou di-substituído por halogênio.

8 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados pelo fato de** que R^3 é selecionado a partir de cicloalquilalquila inferior, alcoxialquila inferior e heteroarilalquila inferior.

9 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados pelo fato de** que R^3 é cicloalquilalquila inferior.

10 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados pelo fato de** que R^3 é alcoxialquila inferior.

11 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados pelo fato de** que R^4 e R^8 independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio; R^5 e R^7 independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcóxila inferior e ciano; R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcóxila inferior e ciano, e nem todos de R^4 a R^8 são hidrogênio.

12 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados pelo fato de** que R^6 é halogênio ou halogenalquila inferior e R^4 , R^5 , R^7 e R^8 são hidrogênio.

13 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados**

pelo fato de que R^4 é halogênio, R^7 é halogênio ou halogenálquila inferior e R^5 , R^6 e R^8 são hidrogênio.

14 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato de** que X é
5 NR^{14} , e R^{14} é hidrogênio ou alquila inferior ou R^{14} em conjunto com R^3 e com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados para formarem um anel heterocíclico de 5-, 6- ou 7-elementos.

15 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato de** que
10 X é O;

R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de

cicloalquila que é não-substituído ou substituído por
15 hidroxila ou alcoxila inferior,

$-CH_2-CR^9R^{10}$ -cicloalquila, e

$-CR^{11}R^{12}-COOR^{13}$;

R^9 é hidrogênio ou alquila inferior;

R^{10} é hidrogênio, hidroxila ou alcoxila inferior;

20 R^{11} e R^{12} independentemente um do outro são hidrogênio ou alquila inferior;

R^{13} é alquila inferior;

R^2 é hidrogênio;

R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste de
25 alquila inferior,

cicloalquila,

cicloalquilalquila inferior,

alcoxialquila inferior, e

fenil que é não-substituído ou mono- ou di-substituído por halogênio;

R⁴ e R⁸ independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio;

5 R⁵ e R⁷ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halogenálquila inferior;

R⁶ é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio e halogenálquila inferior;

10 e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

16 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato de** serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopentiloxi-N-
15 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

6-butóxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-
((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

6-butóxi-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

20 6-butóxi-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,

5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
25 ciclopropilmetoxi-nicotinamida,

- 6-ciclopropilmetoxi-5-(2-fluoro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-butóxi-5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 5-(2-cloro-5-trifluorometil-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-butóxi-5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-
- 10 6-propoxi-nicotinamida,
- 5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-pentiloxi-nicotinamida,
- N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(2,4-dicloro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 15 6-ciclopropilmetoxi-5-(2,4-dicloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-
- 20 metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(trans-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metoxi-propoxi)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metoxi-propoxi)-nicotinamida,
- 6-benzilamino-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-amino)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida,
- N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-
- 10 (4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(3,4-difluoro-fenil)-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 15 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-N-((trans)-2-hidroxi-cicloexil)-5-
- 20 (4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1S,2S)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- (RS)-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-butyl)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,

- (*RS*)-5-(4-cloro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-nicotinamida,
- 6-benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- (*RS*)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-butil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 10 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-metoxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*SR*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 15 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(1-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-nicotinamida,
- (-)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 20 (+)-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopentilmetoxi-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-ciclopropil-etoxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclobutilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-6-(3,3-dimetil-butóxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-nicotinamida,
- 10 6-benziloxi-5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-
- 15 (4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-isopropoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 20 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-isopropoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 25

- 5-(4-cloro-fenil)-6-([1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-
((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-([1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-
cicloexil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-
hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
isobutóxi-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(2-etoxi-etoxi)-N-((1R,2R)-2-
10 hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-
metil-butóxi)-nicotinamida,
- (-)-cis-5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-2-
hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 15 6-(4-carbamoil-butóxi)-5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-
hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- (-)-5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-
hidroximetil-butil)-nicotinamida,
- (RS)-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-pentil)-6-(2-
20 metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-5-
(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-
(oxetan-2-ilmetoxi)-nicotinamida,

- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- 5 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 10 N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 15 5-(4-cloro-fenil)-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida,
- (-)-cis-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 20 (-)-cis-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- (-)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butil)-nicotinamida,
- (-)-cis-5-(4-fluoro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- 25

- 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-N-
((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-N-
((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 5 6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-N-
((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-5-(4-fluoro-fenil)-N-
((1RS,2RS)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
10 (3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-
metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- cis-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-
(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 15 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butil)-6-(3-metil-
isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-
nicotinamida,
- 20 N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)-
nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-N-((1RS,2RS)-2-hidroxi-
cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-
25 nicotinamida,

- (RS)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-5-
- 5 (4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(metil-propil-amino)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 10 (-)-cis-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 15 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(metil-propil-amino)-nicotinamida,
- N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-
- 20 ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,
- ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 3'-(4-cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraídrido-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-
- 25 propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,

- (-)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 10 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- cis*-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(2-metil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- cis*-5-(4-Cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(1-metil-1*H*-imidazol-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 15 *cis*-5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(2-hidroximetil-butil)-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- (-)-*cis*-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- 20 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-((1*RS*,2*RS*)-2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 25

- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- cis*-5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5 5-(4-cloro-fenil)-N-(2-hidroximetil-butyl)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- (*RS*)-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butyl)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida,
- 10 5-(4-cloro-fenil)-N-((*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-nicotinamida,
- (*RS*)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butyl)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 15 (*RS*)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butyl)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- (-)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butyl)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
- (-)-*cis*-5-(4-Ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- 20 (+)-*cis*-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroxi-cicloexilmetil)-nicotinamida,
- (-)-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-(2-hidroximetil-butyl)-nicotinamida,

- (+)-5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-nicotinamida,
- (+)-5-(4-ciano-fenil)-*N*-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-nicotinamida,
- 5 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
- (-)-6-ciclopropilmetoxi-*N*-(2-hidroximetil-butil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-nicotinamida,
- 6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(1-hidroxi-
- 10 ciclopentilmetil)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-*N*-(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 15 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- N*-(*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-
- 20 propil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- N*-(*R*)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-*N*-(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-cicloexil)-6-[metil-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-nicotinamida,

- (RS)-N-(2-ciclobutil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
5 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-
10 fenil)-6-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-nicotinamida,
N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
(RS)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-nicotinamida,
15 (RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,
(RS)-6-ciclopropilmetoxi-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-
20 nicotinamida,
5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(3-metil-piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida

- 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-5-(4-fluoro-fenil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 10 5-(4-cloro-fenil)-N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-(piridin-4-ilmetoxi)-nicotinamida,
- 5-(4-ciano-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 15 e todos os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

17 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato de** serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

- 5-(4-cloro-fenil)-6-ciclopropilmetoxi-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,
- 20 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-nicotinamida,
- N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(2-metoxi-etoxi)-5-(4-trifluorometil-fenil)-nicotinamida,

6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-nicotinamida,

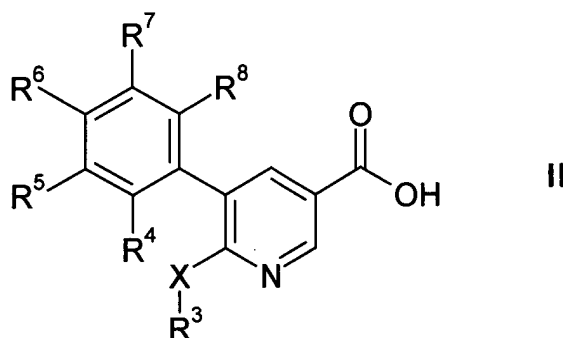
N-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-6-ciclopropilmetoxi-5-(4-fluoro-fenil)-nicotinamida,

5 5-(4-cloro-fenil)-N-((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-6-(pirimidin-2-ilmetoxi)-nicotinamida,

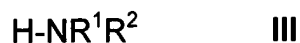
e todos os seus seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

18 -Processo para a manufatura de compostos da fórmula I tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado pelo fato de o**
10 processo compreender:

acoplar um composto da fórmula



em que X e R³ até R⁸ são tais como definidos na reivindicação 1, com uma amina da fórmula

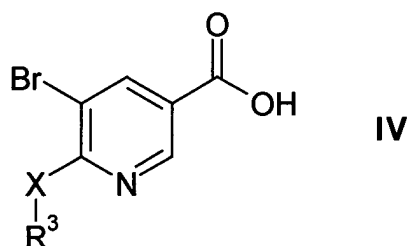


em que R¹ e R² são tais como definidos anteriormente, com o auxílio de um agente de acoplamento sob condições básicas,

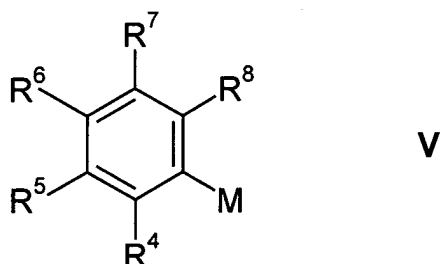
20 e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

19 - Processo para a manufatura de compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado pelo fato de** que o processo esse compreende

5 acoplar um composto da fórmula



em que X e R³ são tais como definidos anteriormente, com uma espécie de metal de aril da fórmula



10 em que R⁴ até R⁸ são tais como definidos anteriormente e M significa ácido borônico ou um éster de ácido borônico, na presença de um catalisador de Pd sob condições básicas,
e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

20 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados pelo fato de** serem manufaturados por meio de um processo de acordo com a reivindicação 18 ou 19.

20 21 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas pelo fato de** compreenderem um composto, de acordo

com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e um carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

22 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados pelo fato de**
5 se destinarem ao uso como substâncias ativas terapêuticas.

23 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados pelo fato de**
se destinarem ao uso como substâncias ativas terapêuticas
10 para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação do receptor de CB1.

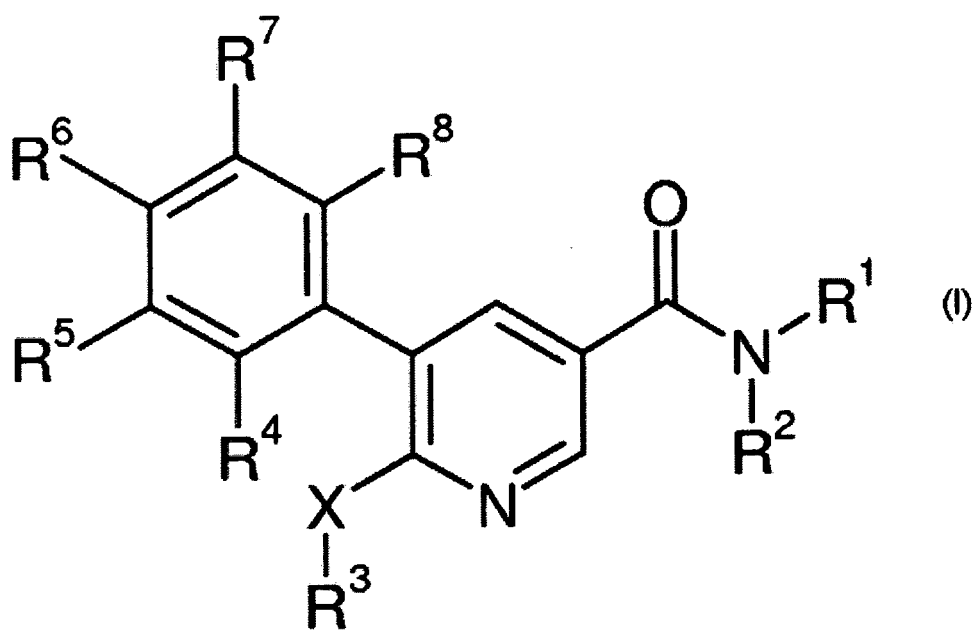
24 - Método para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação dos receptores de CB1, **caracterizado pelo fato de**
15 que o método compreende administrar um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17 a um ser humano ou animal.

25 - Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado pelo fato de** se destinar ao tratamento e/ou profilaxia de distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependentes de insulina, abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência alcoólica e dependência de nicotina.
25

26 - Utilização de compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizada pelo fato de** se destinar à preparação de medica-

mentos para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de CB1.

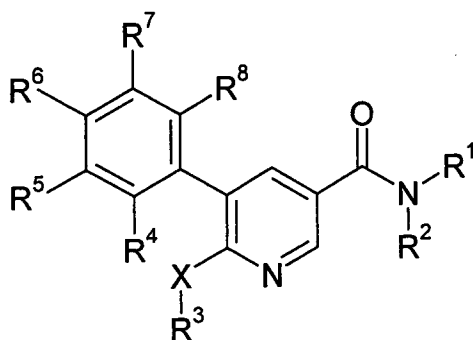
27 - Utilização, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada pelo fato de** se destinar ao tratamento e/ou profilaxia de distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependentes de insulina, abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência alcoólica e dependência
10 de nicotina.



RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O
TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO
5 ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DE RECEPTORES DE CB1, E
UTILIZAÇÃO DOS MESMOS

Refere-se a presente invenção aos compos-
tos da fórmula



10 em que X e R¹ até R⁸ são tais como definidos na descri-
ção e nas reivindicações, e seus sais farmaceuticamente
aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tra-
tamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão asso-
ciadas com a modulação de receptores de CB1, tais como
15 obesidade.