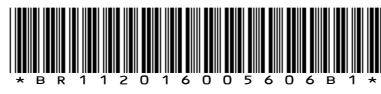




República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016005606-0 B1



(22) Data do Depósito: 17/09/2014

(45) Data de Concessão: 15/09/2020

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

(51) Int.Cl.: C07C 235/34; C07C 233/11; C07C 233/07; C07C 237/20; C07C 255/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 17/09/2013 AU 2013903571; 17/09/2013 AU 2013903572.

(73) Titular(es): VECTUS BIOSYSTEMS LIMITED.

(72) Inventor(es): KAREN ANNETTE DUGGAN.

(86) Pedido PCT: PCT AU2014000922 de 17/09/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/039172 de 26/03/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/03/2016

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E USOS DE UM COMPOSTO A presente invenção se relaciona com novos compostos e seu uso no tratamento profilático e/ou terapêutico de hipertensão e/ou fibrose.

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E USOS DE UM
COMPOSTO

ÁREA DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se relaciona com novos compostos e seu uso no tratamento profilático e/ou terapêutico de doença cardiovascular, e em particular no tratamento de pré-hipertensão, hipertensão e/ou condições fibróticas.

[002] A invenção foi desenvolvida principalmente para o tratamento profilático e/ou terapêutico de doença cardiovascular e será descrita doravante com referência a esta aplicação. No entanto será apreciado que a invenção não está limitada a esta área de uso particular.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[003] Qualquer discussão da técnica prévia ao longo da especificação não deve de modo nenhum ser considerada como uma admissão de que tal técnica prévia é amplamente conhecida ou forma parte do conhecimento geral comum na área.

[004] A hipertensão (pressão sanguínea elevada) afeta 26 % da população adulta globalmente com uma incidência de 30-33 % nos países ocidentais. Se espera que a incidência global da alcance 29 % em 2025 como consequência da ocidentalização da Índia e China. Os estudos correntes indicam que menos do que 20 % de pacientes com hipertensão atingem o seu alvo recomendado de pressão sanguínea (BP) e que, para alcançar estes alvos, >75 % dos pacientes requerem terapia com múltiplos agentes anti-hipertensivos. A pré-hipertensão (pressão sanguínea ligeiramente elevada) afeta 31 % de adultos nos EUA e pode se desenvolver em hipertensão se

não tratada.

[005] Todas as terapias correntemente disponíveis têm efeitos secundários:

- Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ACEI) - tosse, edema angioneurótico, hipercalemia;
- Bloqueadores de Receptor da Angiotensina (ARBs) - edema angioneurótico, hipercalemia;
- Bloqueadores do Canal de Cálcio (CCB) - rubor, edema da perna/tornozelo, prisão de ventre;
- Diuréticos de tiazida - diabetes de novo início, gota, hiponatremia;
- Bloqueadores Beta (β) - diabetes de novo início, incapacidade de fazer exercício, bradicardia, hipoglicemia mascarada em diabéticos; e
- Antagonistas da Aldosterona - ginecomastia, menorrágia, hipercalemia.

[006] A necessidade de se usar terapia de combinação aumenta a probabilidade de que os pacientes experienciarão efeitos secundários e como consequência não atingirão o seu alvo de BP.

[007] A hipertensão e a pré-hipertensão são um grande fator no desenvolvimento de danos no coração, rins e vasos sanguíneos, resultando na substituição de tecido funcional normal por tecido cicatricial ou fibrose. Alguns dos agentes anti-hipertensivos correntes - inibidores de ACE, inibidores de renina de ARBs e antagonistas de aldosterona são capazes de retardar a progressão da substituição de tecido funcional por fibrose, não se mostrou que algum

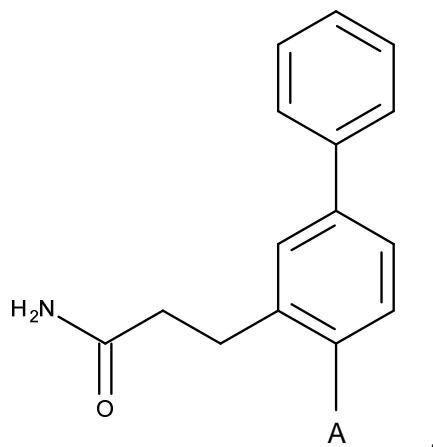
revertesse a fibrose existente e restaurasse a arquitetura de tecidos normais. Existe assim uma necessidade de agentes que tenham eficácia na redução da BP significativamente e permitam assim que uma maior proporção de pacientes atinja o alvo de BP com terapia com agente único e/ou reverta a fibrose existente e/ou restaure a arquitetura de tecidos normais.

[008] É um objetivo da presente invenção ultrapassar ou melhorar pelo menos uma das desvantagens da técnica prévia, ou proporcionar uma alternativa útil.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

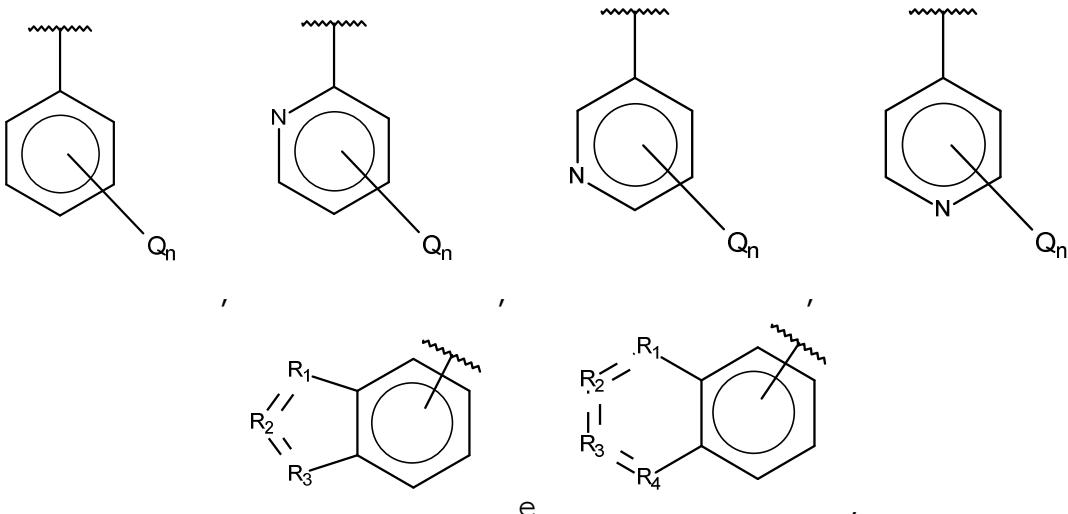
[009] Surpreendentemente, os presentes inventores descobriram que certos novos compostos de terfenila têm efeitos de diminuição da pressão sanguínea e/ou antifibróticos. Estes efeitos podem ser vistos em estudos de dosagem intravenosa e/ou oral.

[010] De acordo com um aspecto, a presente invenção proporciona um composto da fórmula



em que:

[011] A é selecionado do grupo consistindo em:



Q é independentemente selecionado de halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído;

n é 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

R₁, R₃ e R₄ são independentemente C, CH, CH₂, O, N, NH ou S, e

R₂ é C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ ou C=O, ou um seu estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável,

em que, quando n é 1, Q não pode ser hidroxi.

Em uma forma de realização, Q é halo selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br e I.

Em uma forma de realização, Q é amino substituído da fórmula -NHW e em que:

W é selecionado de -CN, -SO₂(X)_aY e -CO(X)_aY,

a é 0 ou 1,

X é selecionado de -NH- e -O-, e

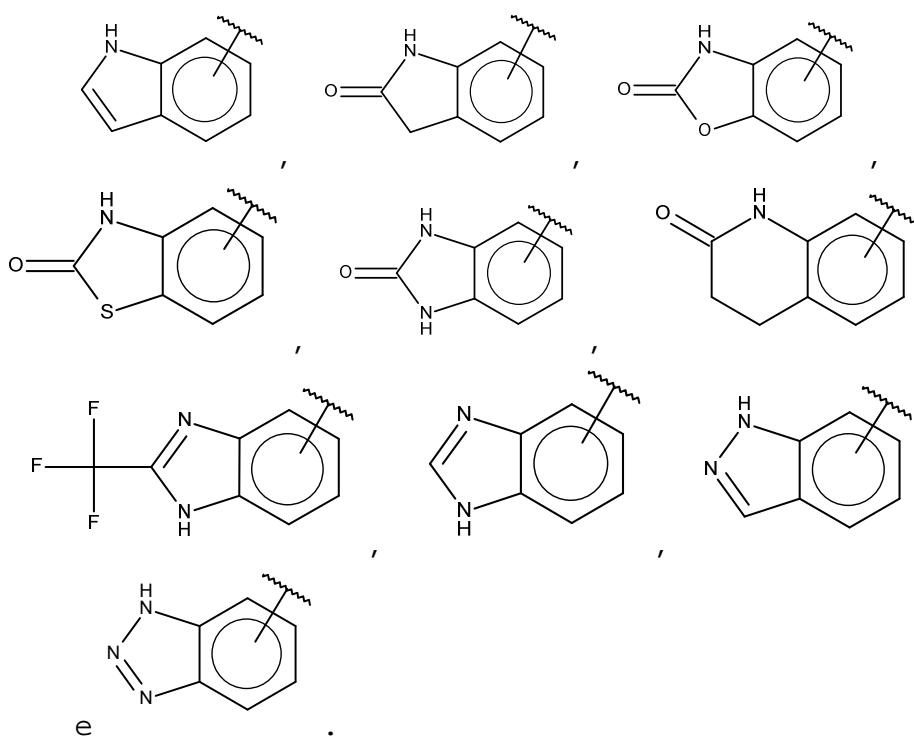
Y é selecionado de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH e -CH₂CH₂OH.

[012] Em uma forma de realização, Q é amino

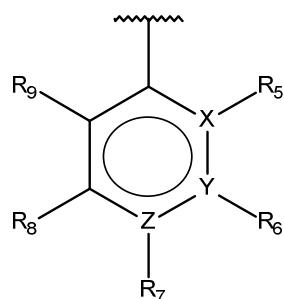
substituído selecionado do grupo consistindo em $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOH}$, $-\text{NHCONHCH}_3$, $-\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHCOOCH}_3$, $-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCONH}_2$ e $-\text{NHCN}$.

[013] Em uma forma de realização, Q é alquila selecionada do grupo consistindo em metila, etila, propila, butila e pentila.

[014] Em uma forma de realização, A é selecionado de:



[015] Em uma forma de realização, A é

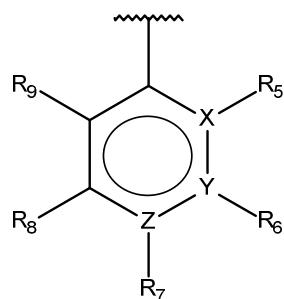


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é halo, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes não pode hidrogênio.

[016] Em uma forma de realização, A é

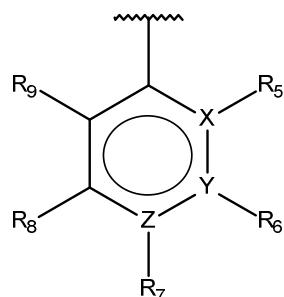


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é halo, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes tem de ser halo, alquila, hidroxi, amino ou amino substituído.

[017] Em uma forma de realização, A é

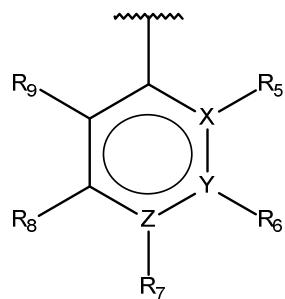


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é halo, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes tem de ser alquila, hidroxi, amino ou amino substituído.

[018] Em uma forma de realização, A é

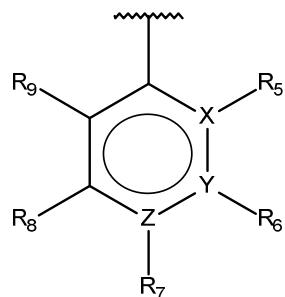


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é alquila, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes não pode ser hidrogênio.

[019] Em uma forma de realização, A é

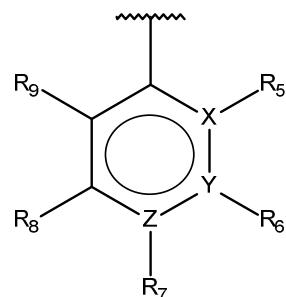


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é alquila, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes tem de ser halo, alquila, hidroxi, amino ou amino substituído.

[020] Em uma forma de realização, A é

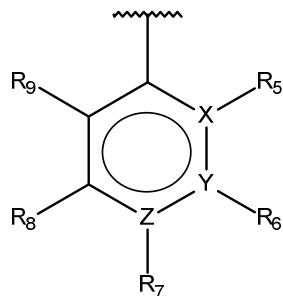


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é alquila, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes tem de ser halo, hidroxi, amino ou amino substituído.

[021] Em uma forma de realização, A é

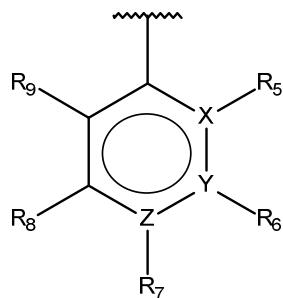


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é hidroxi, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes não pode ser hidrogênio.

[022] Em uma forma de realização, A é

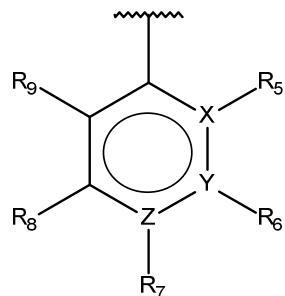


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é hidroxi, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes tem de ser halo, hidroxi, amino ou amino substituído.

[023] Em uma forma de realização, A é

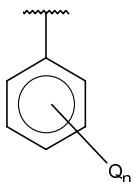


em que:

X, Y ou Z são C ou N, em que somente um de X, Y ou Z pode ser N,

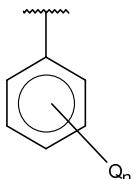
R₅ a R₉ são independentemente selecionados de hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído, contanto que, quando um de R₅ a R₉ é hidroxi, então pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes tem de ser halo, amino ou amino substituído.

[024] Em uma forma de realização, A é



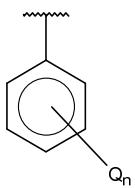
, Q é amino substituído e n é 1.

[025] Em uma forma de realização, A é



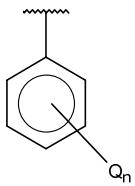
, Q é amino substituído e n é 2.

[026] Em uma forma de realização, A é



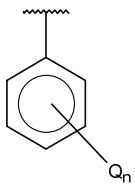
, Q é amino e n é 1.

[027] Em uma forma de realização, A é



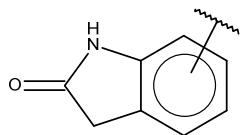
, Q é amino e n é 2.

[028] Em uma forma de realização, A é

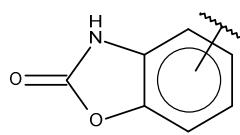


, Q é hidroxi e n é 2.

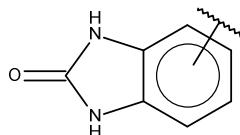
[029] Em uma forma de realização, A é



[030] Em uma forma de realização, A é

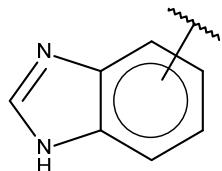


[031] Em uma forma de realização, A é



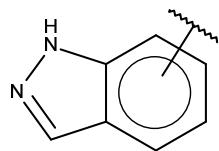
[032]

Em uma forma de realização, A é



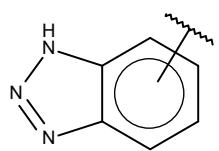
[033]

Em uma forma de realização, A é



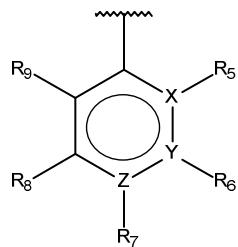
[034]

Em uma forma de realização, A é



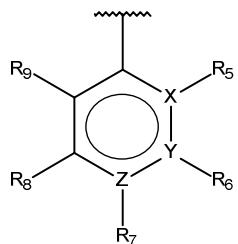
[035]

Em uma forma de realização, A é

, X e Y são C, Z é N e um de R₅ a R₉ é amino.

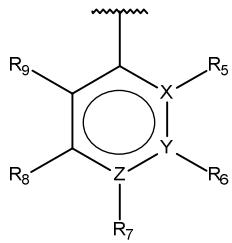
[036]

Em uma forma de realização, A é

, X, Y e Z são todos C, um de R₅ a R₉ é hidroxi e pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes é halo.

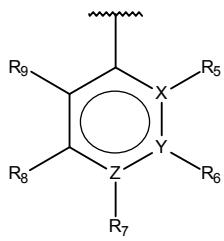
[037]

Em uma forma de realização, A é



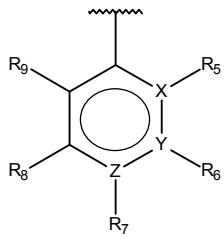
, Z, Y e Z são todos C, dois de R₅ a R₉ são hidroxi e pelo menos um dos R₅ a R₉ restante é halo.

[038] Em uma forma de realização, A é



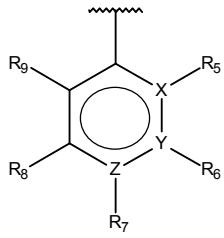
, Z, Y e Z são todos C, dois de R₅ a R₉ são hidroxi e pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes é alquila.

[039] Em uma forma de realização, A é



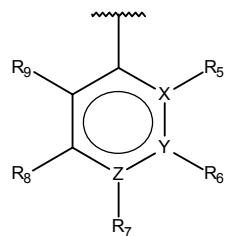
, Z, Y e Z são todos C, um de R₅ a R₉ é alquila e pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes é hidroxi.

[040] Em uma forma de realização, A é



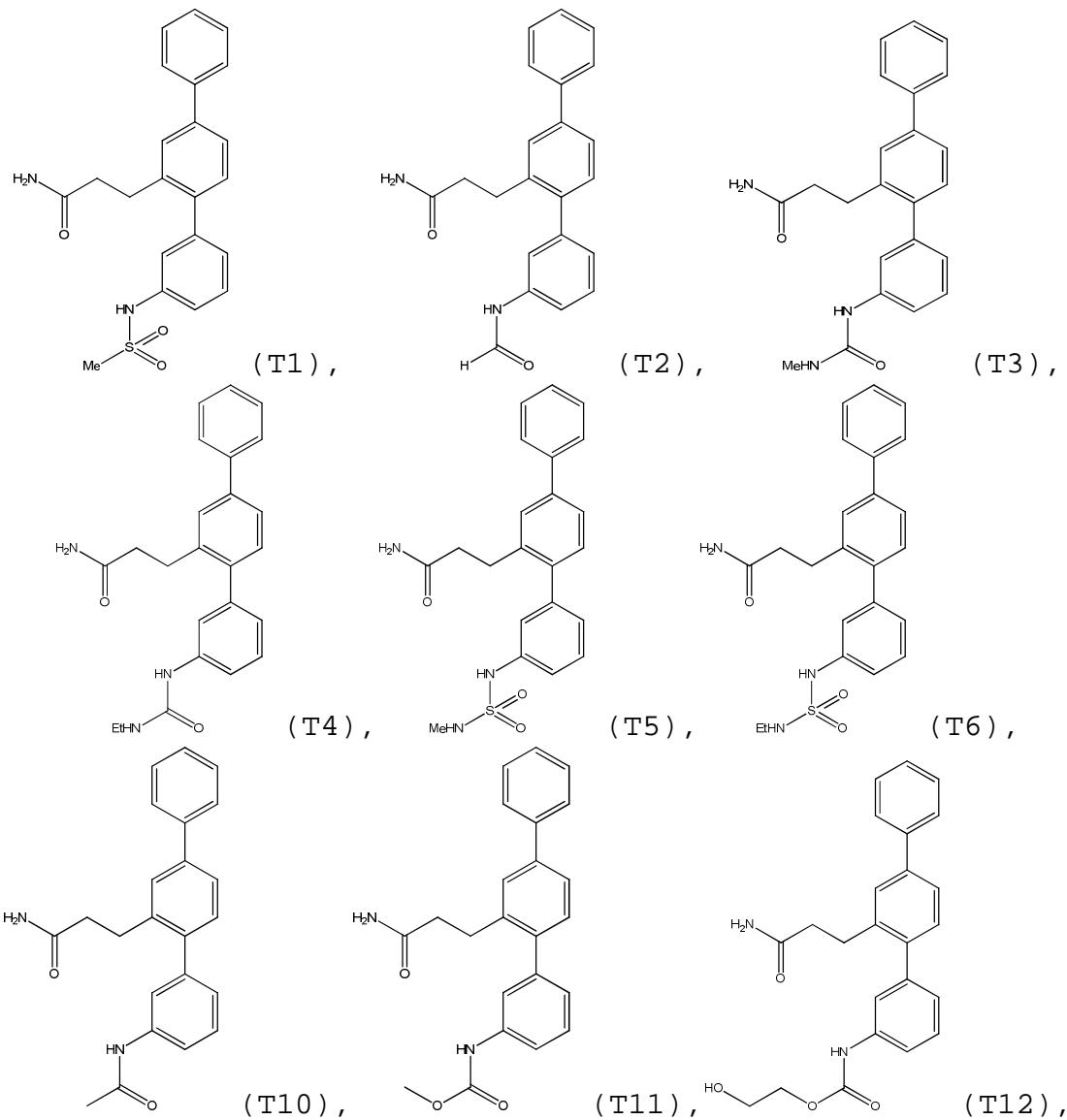
, Z, Y e Z são todos C, um de R₅ a R₉ é halo e pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes é hidroxi.

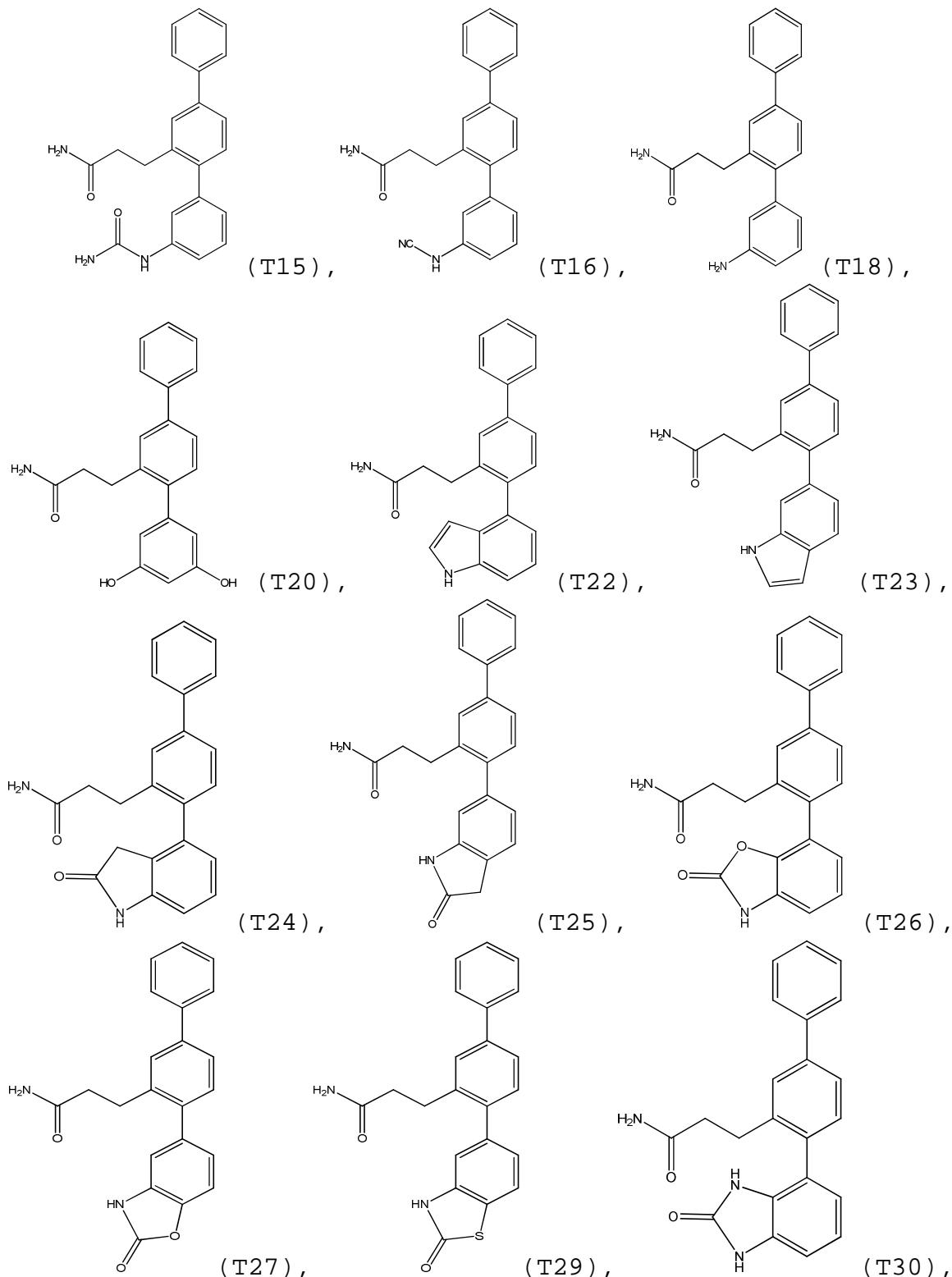
[041] Em uma forma de realização, A é

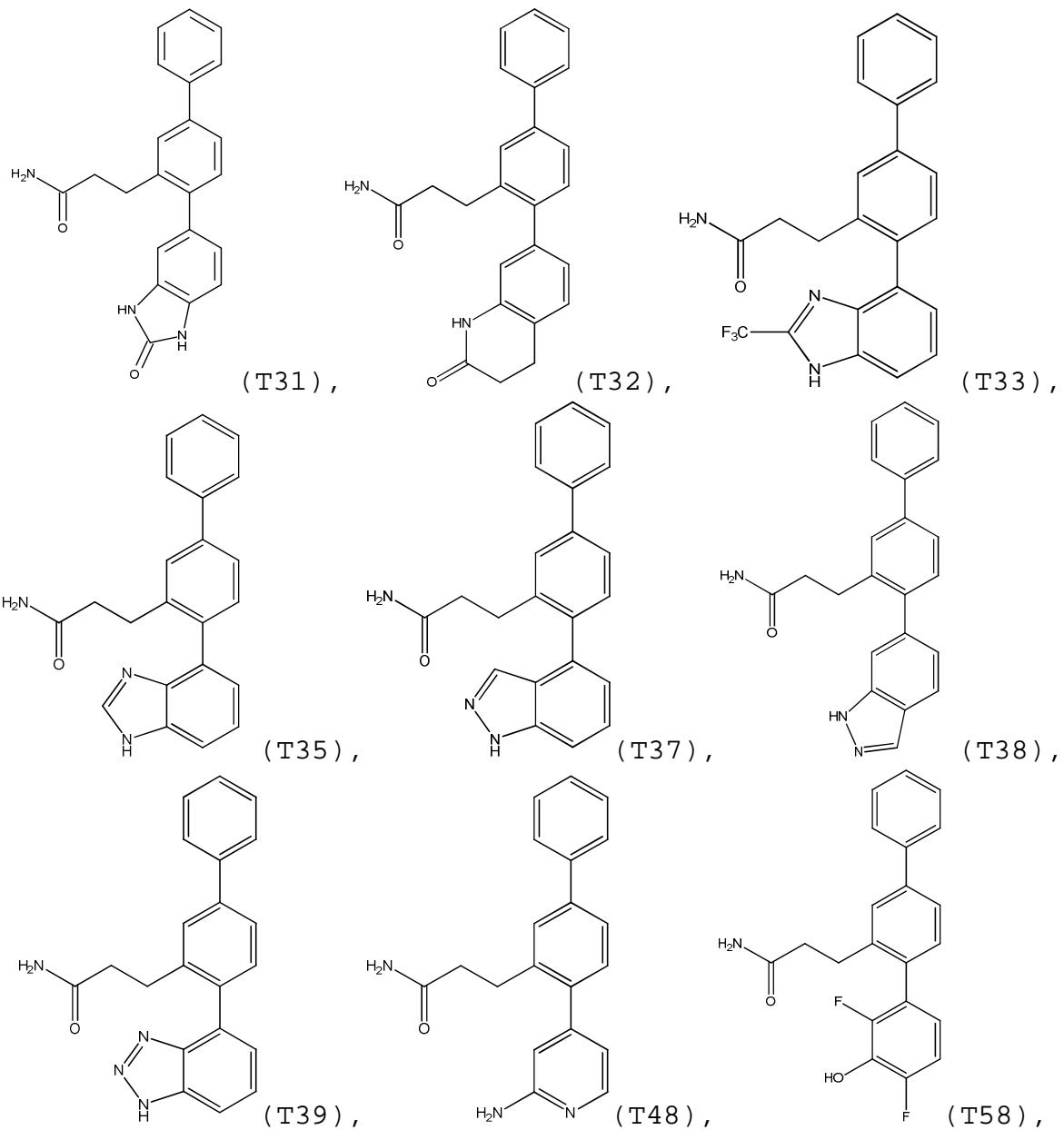


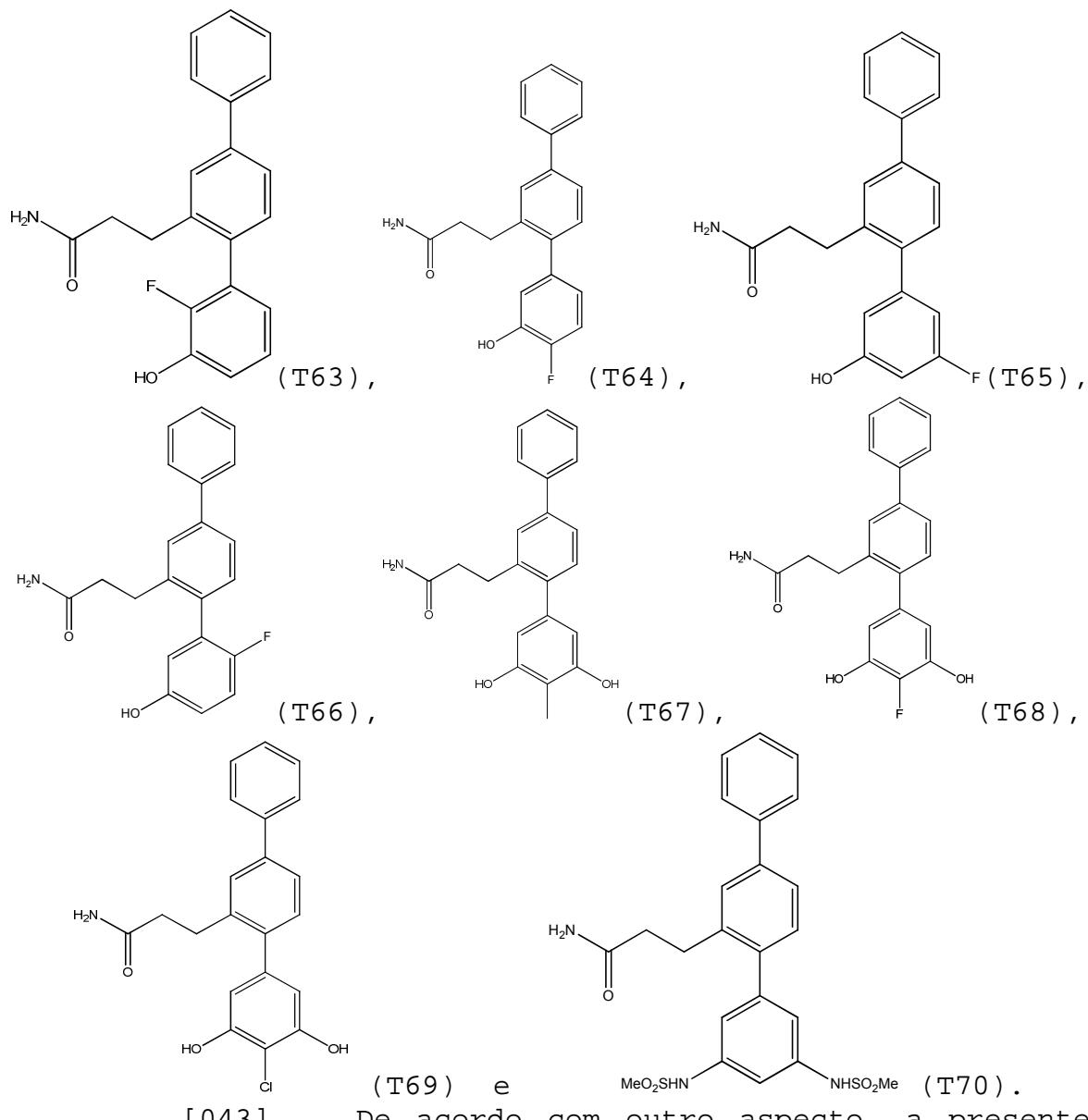
, Z, Y e Z são todos C, dois de R₅ a R₉ são halo e pelo menos um dos R₅ a R₉ restantes é hidroxi.

[042] Em uma forma de realização, o composto é selecionado do grupo consistindo em:









invenção se relaciona com uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[044] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um método para o tratamento terapêutico de hipertensão ou pré-hipertensão em um sujeito compreendendo administração ao sujeito de um composto de

acordo com a presente invenção.

[045] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um método para o tratamento terapêutico de fibrose em um sujeito compreendendo administração ao sujeito de um composto de acordo com a presente invenção.

[046] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um método para o tratamento profilático de fibrose em um sujeito compreendendo administração ao sujeito de um composto de acordo com a presente invenção.

[047] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um método para o tratamento terapêutico de hipertensão e fibrose em um sujeito compreendendo administração ao sujeito de um composto de acordo com a presente invenção.

[048] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um método para o tratamento terapêutico de pré-hipertensão e fibrose em um sujeito compreendendo administração ao sujeito de um composto de acordo com a presente invenção.

[049] Em uma forma de realização, a fibrose é fibrose miocárdica ou fibrose renal.

[050] Em outra forma de realização, a fibrose é fibrose miocárdica e fibrose renal.

[051] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um composto da presente invenção para uso no tratamento terapêutico de hipertensão ou pré-hipertensão.

[052] De acordo com outro aspecto, a presente

invenção se relaciona com um composto da presente invenção para uso no tratamento terapêutico de fibrose.

[053] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um composto da presente invenção para uso no tratamento profilático de fibrose.

[054] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um composto da presente invenção para uso no tratamento terapêutico de hipertensão e fibrose.

[055] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com um composto da presente invenção para uso no tratamento terapêutico de pré-hipertensão e fibrose.

[056] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de hipertensão ou pré-hipertensão.

[057] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de fibrose.

[058] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento profilático de fibrose.

[059] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com uso de um composto da presente invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de hipertensão e fibrose.

[060] De acordo com outro aspecto, a presente invenção se relaciona com uso de um composto da presente

invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de pré-hipertensão e fibrose.

[061] A não ser que o contexto requeira claramente de outro modo, ao longo da descrição e das reivindicações, as palavras "compreende", "compreendendo", e similares são para ser interpretadas em um sentido inclusivo em oposição a um sentido exclusivo ou exaustivo; isto é, no sentido de "incluindo, mas não se limitando a".

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[062] Figura 1: Síntese de trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila.

[063] Figura 2: Síntese de T1, T2, T10 e T18.

[064] Figura 3: Síntese de dietil(carbamoílmetyl)fosfonato.

[065] Figura 4: Síntese de T20.

[066] Figura 5: Síntese de T70.

[067] Figura 6: Síntese de T48.

[068] Figura 7: Síntese de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-iltrifluorometanossulfonato.

[069] Figura 8: Síntese de T25.

[070] Figura 9: Síntese de éster borônico de pinacol de indolona.

[071] Figura 10: Síntese de T31.

[072] Figura 11: Índice celular normalizado pela linha de base para vários compostos a três concentrações, 62,5 μ M (barras abertas), 125 μ M (barras tracejadas) e 250 μ M (barras sólidas), em células do músculo liso vascular A10 de rato como determinado usando o instrumento xCELLigence RTCA.

[073] Figura 12: Índice celular normalizado

pela linha de base para vários compostos a três concentrações, 62,5 μM (barras abertas), 125 μM (barras tracejadas) e 250 μM (barras sólidas), em células endoteliais aórticas de bovino como determinado usando o instrumento xCELLigence RTCA.

[074] Figure 13: Pressões sanguíneas sistólicas (barras tracejadas) e diastólicas (barras abertas) em controles e ratos hipertensivos espontâneos (SHR) tratados em um regime alimentar com sal a 2,2 % após terapia de 4 semanas. T1, T2, T20, T31 e T48 foram administrados a 500 pmol/kg/min na solução de bebida (etanol a 5 %) durante 4 semanas, T70 foi administrado a 100 pmol/kg/min na solução de bebida. * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,005$ e **** $p<0,0005$ sistólica tratada vs sistólica de controle; # $p<0,05$, ## $p<0,025$ e ### $p<0,005$ diastólica tratada vs diastólica de controle.

[075] Figura 14: Relação entre índice celular normalizado pela linha de base para células do músculo liso vascular A10 e pressão sanguínea sistólica para vários compostos.

[076] Figura 15: Relação entre índice celular normalizado pela linha de base para células endoteliais aórticas de bovino e pressão sanguínea sistólica para vários compostos.

[077] Figura 16: Fibrose miocárdica quantificada por histomorfometria computorizada em seções histológicas com coloração tricrômica de Masson em SHR em um regime alimentar com sal a 2,2 % às 14 semanas e após tratamento de 4 semanas com fármaco na solução de bebida ou controle de veículo. * $p<0,005$, ** $p<0,001$ e *** $p<0,0005$ vs

controle tratado com veículo às 18 semanas. # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,005$ e ##### $p<0,0005$ vs controle às 14 semanas. Esta última comparação indica a capacidade de reverter a patologia existente.

[078] Figura 17: Fibrose intersticial no rim quantificada por histomorfometria computorizada em seções histológicas com coloração tricrômica de Masson em SHR em um regime alimentar com sal a 2,2 % às 14 semanas e após tratamento de 4 semanas com fármaco na solução de bebida ou controle de veículo. * $p<0,005$, ** $p<0,001$ e *** $p<0,0005$ vs controle tratado com veículo às 18 semanas. # $p<0,05$ vs controle às 14 semanas. Esta última comparação indica a capacidade de reverter a patologia existente.

[079] Figura 18: Relação entre índice celular normalizado pela linha de base para células endoteliais aórticas de bovino e fibrose miocárdica para vários compostos.

[080] Figura 19: Relação entre índice celular normalizado pela linha de base para células endoteliais aórticas de bovino e fibrose intersticial renal para vários compostos.

[081] Figura 20: Micrografias de coração para ratos de controle (A) e ratos tratados durante quatro semanas com 500 pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) ou T31 (E).

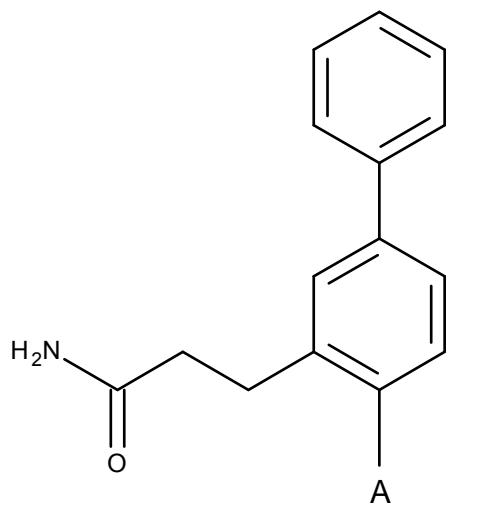
[082] Figura 21: Micrografias de rim para ratos de controle (A) e ratos tratados durante quatro semanas com 500 pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) ou T31 (E).

DESCRICAÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[083] A presente invenção se relaciona com certos novos compostos de terfenila que mostram efeitos de

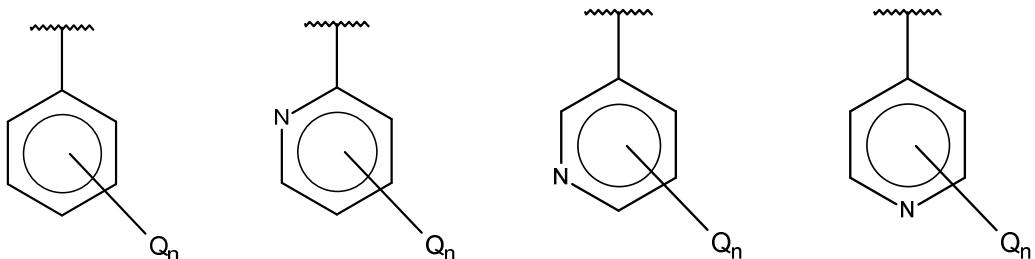
diminuição da pressão sanguínea e antifibróticos em estudos de dosagem oral em um modelo animal experimental. No que diz respeito à atividade antifibrótica, os compostos da presente invenção são eficazes na prevenção de fibrose, retardamento da progressão de fibrose estabelecida e/ou redução do grau (reversão) de fibrose estabelecida. Estas são descobertas importantes no que diz respeito à gama e gravidade de condições que podem ser tratadas com os compostos da presente invenção.

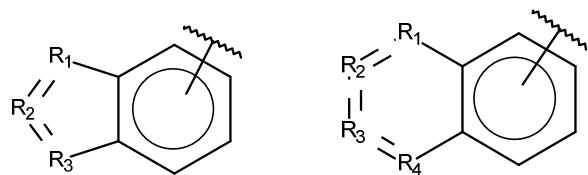
[084] Os compostos da presente invenção são representados pela fórmula:



em que:

[085] A é selecionado do grupo consistindo em:

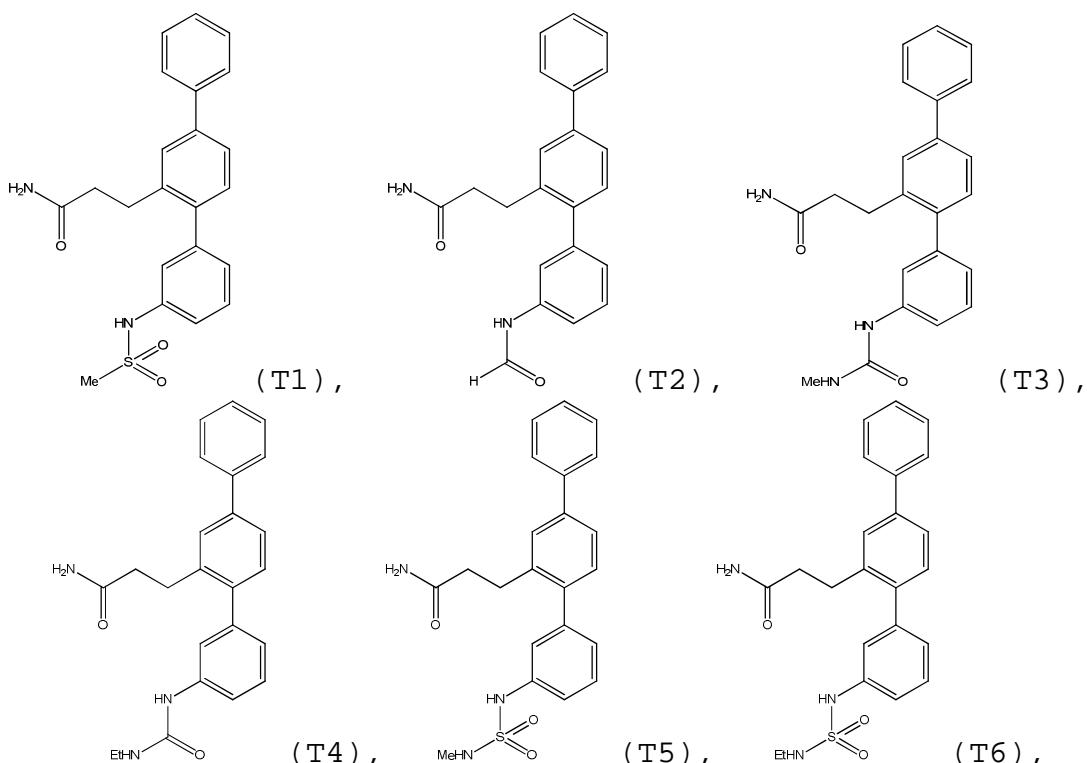


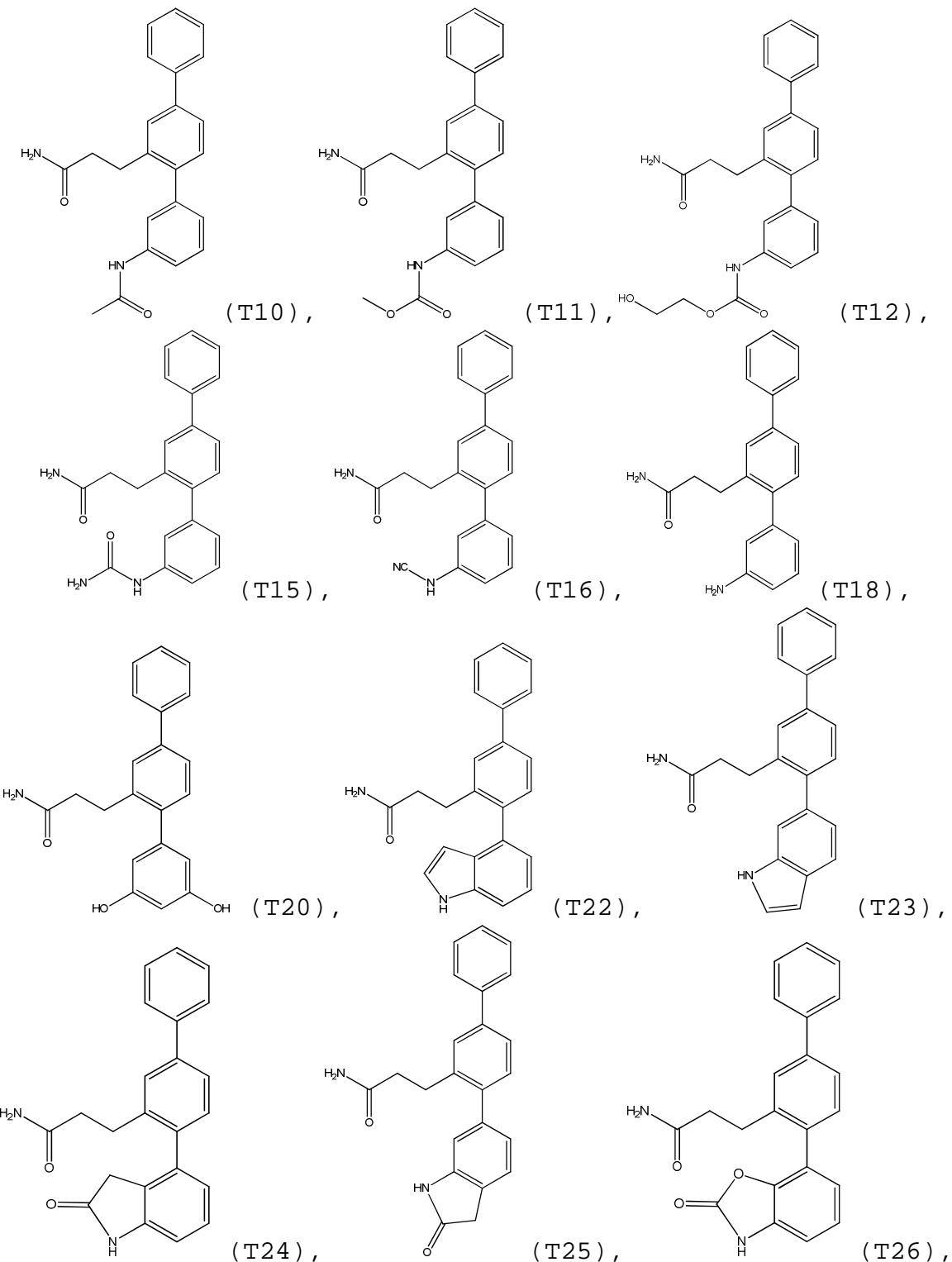


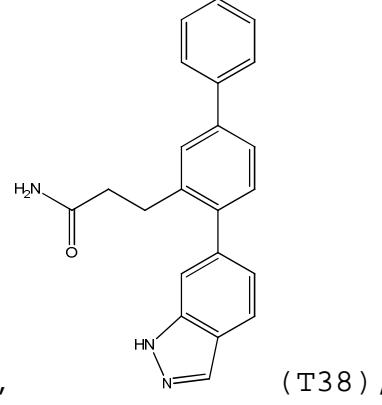
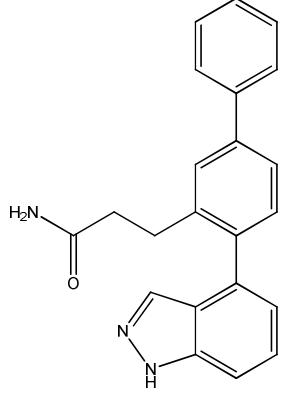
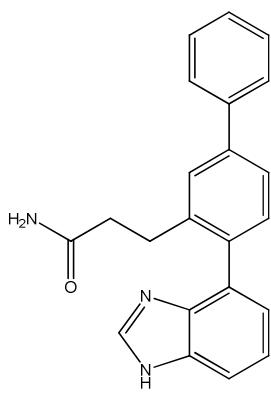
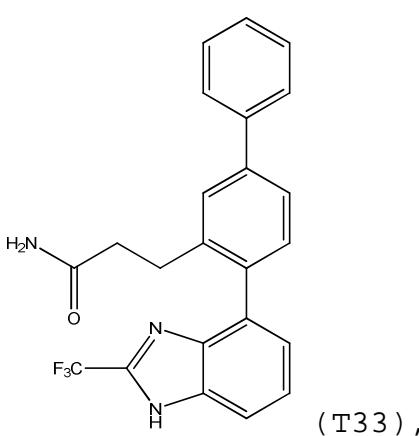
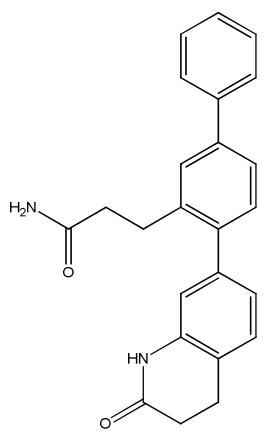
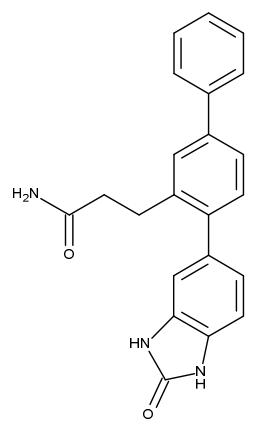
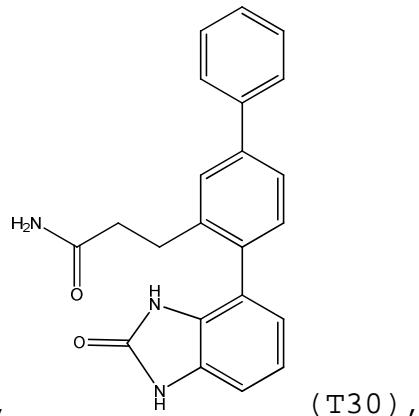
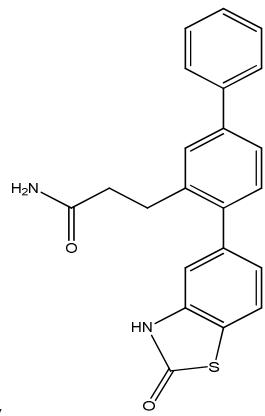
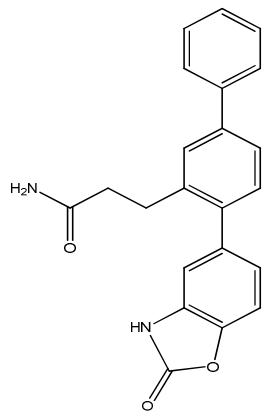
e
 Q é independentemente selecionado de halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído;
 n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;
 R₁, R₃ e R₄ são independentemente C, CH, CH₂ O, N, NH ou S, e
 R₂ é C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ ou C=O, ou um seu estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável.

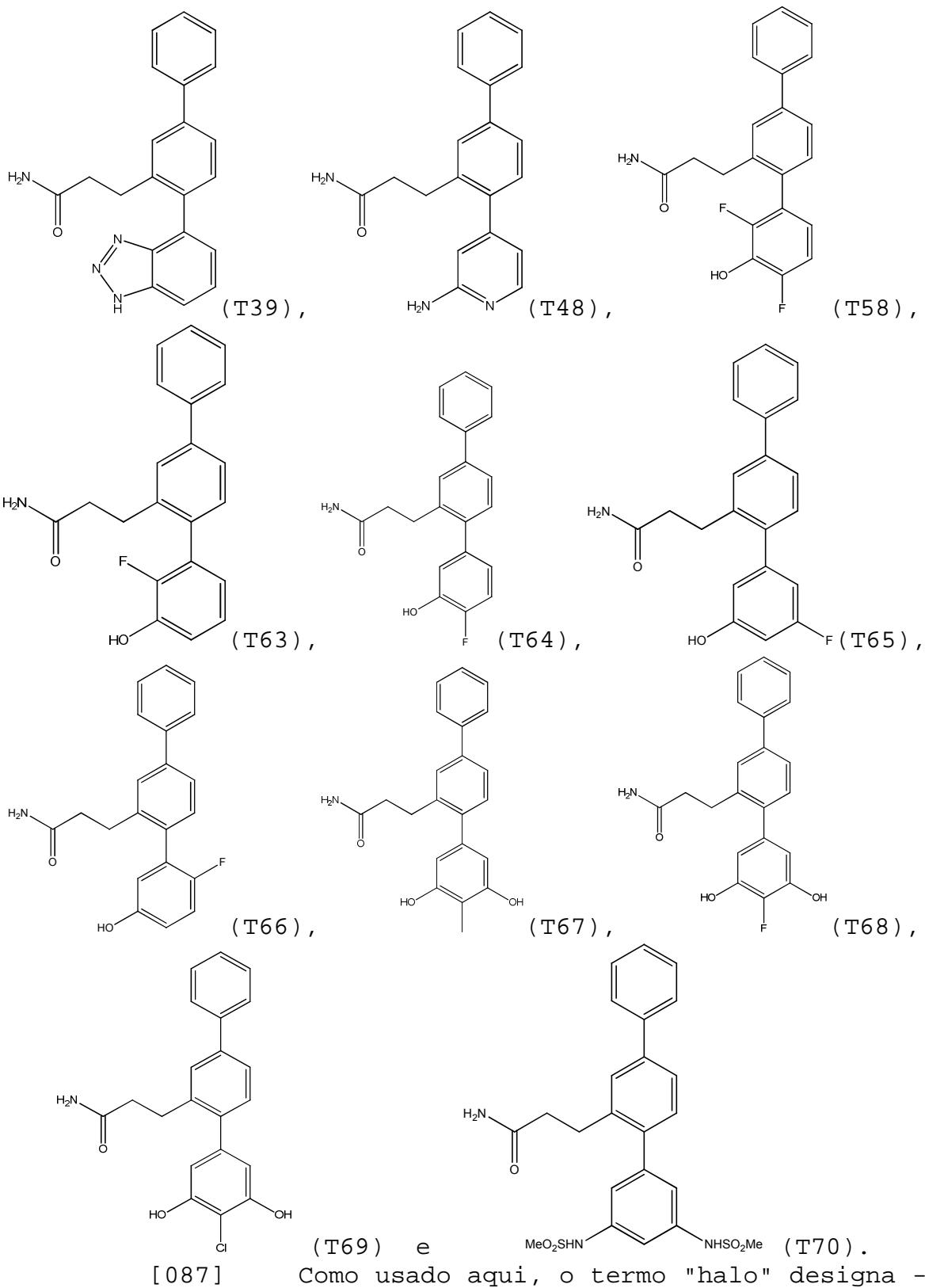
em que, quando n é 1, Q não pode ser hidroxi.

[086] Os seguintes compostos são exemplos, mas não limitantes, dos compostos da presente invenção:









F, -Cl, -Br ou -I; o termo "hidroxi" significa -OH; o termo "amino" significa -NH₂; e o termo "amino substituído" inclui -NHW, em que W é selecionado de -CN, -SO₂(X)_aY e -CO(X)_aY, a é 0 ou 1, X é selecionado de -NH- e -O-, e Y é selecionado de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH e -CH₂CH₂OH.

[088] Como usadas aqui, as abreviaturas Me, Et, Ph, Ms representam metila, etila, fenila, e metanossulfonila, respectivamente. Uma lista mais compreensiva das abreviaturas utilizadas por químicos orgânicos com perícia ordinária aparece na primeira edição de cada volume do *Journal of Organic Chemistry*; esta lista é tipicamente apresentada em uma tabela intitulada *Standard List of Abbreviations*. As abreviaturas contidas na referida lista, e todas as abreviaturas utilizadas por químicos orgânicos com perícia ordinária na técnica, são deste modo incorporadas por referência.

[089] Os compostos da presente invenção podem existir em formas geométricas ou estereoisoméricas particulares. A presente invenção contempla todos tais compostos, incluindo isômeros *cis* e *trans*, enantiômeros (R) e (S), diastereômeros, isômeros (d), isômeros (l), as suas misturas racêmicas, e outras suas misturas, como estando dentro do escopo da invenção. Todos tais isômeros, bem como suas misturas, se destinam a estar incluídos em esta invenção.

[090] Se, por exemplo, for desejado um enantiômero particular de um composto da presente invenção, ele pode ser preparado por síntese assimétrica, ou por derivatização com um auxiliar quirial, onde a mistura diastereomérica resultante é separada e o grupo auxiliar

clivado para proporcionar os enantiômeros desejados puros. Alternativamente podem ser formados sais diastereoméricos com um ácido ou base oticamente ativo apropriado, seguido por resolução dos diastereômeros assim formados por cristalização fracionada ou meios cromatográficos bem conhecidos, e recuperação subsequente dos enantiômeros puros.

[091] Em geral, os compostos da presente invenção podem ser preparados pelos métodos ilustrados nos esquemas de reação gerais como, por exemplo, descrito em baixo, ou por suas modificações, usando materiais de início prontamente disponíveis, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Em estas reações é também possível fazer uso de variantes que são elas próprias conhecidas, mas não são mencionadas aqui.

[092] A presente invenção contempla também sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" inclui sais de adição tanto ácida como básica e se refere a sais que retêm a eficácia e propriedades biológicas das bases ou ácidos livres, e que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são formados com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, e podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais dos compostos, ou por reação separada de um composto purificado na sua forma de base ou ácido livre com um ácido ou base orgânico ou inorgânico adequado, e isolamento do sal assim formado.

[093] O termo "fibrose" como usado no contexto da presente invenção inclui, mas não está limitado a, fibrose miocárdica e/ou fibrose renal.

[094] Adicionalmente ao tratamento de fibrose estabelecida, os compostos da presente invenção podem ser usados profilaticamente em sujeitos em risco de desenvolver fibrose. Como exemplo de sujeitos na categoria de risco para desenvolvimento de fibrose são aqueles tendo hipertensão, diabetes, miocardite, doença cardíaca isquêmica, Síndrome de Conn, feocromocitoma, predisposição genética, regime alimentar com muito sal e/ou recebendo fármacos usados em quimioterapia de câncer (tais como daunorrubicina). O termo "profilático" como usado no contexto da presente invenção se destina *inter alia* a englobar tratamentos usados para prevenir ou retardar o desenvolvimento de fibrose no grupo em risco. Os sujeitos a que pode ser dado tratamento profilático podem já ter sinais de insuficiência cardíaca precoce na ecocardiografia.

[095] O termo "hipertensão" como usado no contexto da presente invenção indica uma pressão sanguínea em adultos de acima de cerca de 139 mmHg sistólica e/ou acima de cerca de 89 mmHg diastólica.

[096] O termo "pré-hipertensão" como usado no contexto da presente invenção indica uma pressão sanguínea em adultos na gama de cerca de 120-139 mmHg sistólica e/ou cerca de 80-89 mmHg diastólica.

[097] A presente invenção contempla também composições farmacêuticas que incluem os compostos da presente invenção, em conjunção com excipientes farmaceuticamente aceitáveis. O termo "excipiente farmaceuticamente aceitável" como usado no contexto da presente invenção significa qualquer componente inativo farmaceuticamente aceitável da composição. Como é bem

conhecido na técnica, os excipientes incluem diluentes, tampões, ligantes, lubrificantes, desintegrantes, corantes, antioxidantes/conservantes, ajustadores do pH, etc. Os excipientes são selecionados com base nos aspectos físicos desejados da forma final: p.ex., obtenção de um comprimido com dureza e friabilidade desejadas sendo rapidamente dispersível e facilmente engolido, etc. A taxa de liberação desejada da substância ativa a partir da composição após a sua ingestão desempenha também um papel na escolha de excipientes. As composições farmacêuticas podem incluir qualquer tipo de forma de dosagem tal como comprimidos, cápsulas, pós, formulações líquidas, liberação retardada ou sustentada, emplastros, fungadelas, pulverizações nasais e similares. A forma física e conteúdo das composições farmacêuticas contemplados são preparações convencionais que podem ser formuladas por aqueles peritos na área de formulação farmacêutica e são baseados em princípios bem estabelecidos e composições descritos em, por exemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19^a Edição, 1995; Farmacopeia Britânica 2000 e textos de formulações e manuais similares.

[098] Por exemplo, onde os compostos ou composições são para ser administrados oralmente, eles podem ser formulados como comprimidos, cápsulas, grânulos, pós ou xaropes; ou para administração parenteral, eles podem ser formulados como injeções (intravenosas, intramusculares ou subcutâneas), preparações de infusão por gotas ou supositórios. Para aplicação pela rota da membrana mucosa oftálmica, eles podem ser formulados como colírios ou pomadas para os olhos. Estas formulações podem ser preparadas por

meios convencionais, e, se desejado, o ingrediente ativo pode ser misturado com qualquer aditivo convencional, tal como um excipiente, um ligante, um agente desintegrante, um lubrificante, um corretivo, um agente solubilizante, um auxiliar da suspensão, um agente emulsificante ou um agente de revestimento.

[099] Quando o(s) composto(s) da presente invenção é(são) administrado(s) como farmacêuticos, a humanos e animais, eles podem ser dados *per se* ou como uma composição farmacêutica contendo, por exemplo, 0,1 a 99,5 % (mais preferencialmente, 0,5 a 90 %) de ingrediente ativo em combinação com um transportador farmaceuticamente aceitável.

[0100] A dosagem de um composto e frequência de administração que devem ser usadas podem ser também facilmente determinadas pelo médico praticante de modo a se produzir a resposta desejada.

[0101] Embora a dosagem variará dependendo dos sintomas, idade e peso corporal do paciente, da natureza e gravidade do distúrbio a ser tratado ou prevenido, da rota de administração e da forma do fármaco, em geral, uma dosagem diária de 0,0001 mg a 200 mg do composto da presente invenção pode ser uma quantidade eficaz adequado para um paciente humano adulto, e esta pode ser administrada em uma única dose ou em doses divididas.

[0102] Um "paciente" ou "sujeito" a ser tratado pelo presente método pode ser um sujeito humano ou não humano.

[0103] Uma "quantidade eficaz" de um presente composto, no que diz respeito a um método de tratamento, se refere a uma quantidade do terapêutico em uma preparação que,

quando aplicada como parte de um regime de dosagem desejado, proporciona um benefício de acordo com padrões clinicamente aceitáveis para o tratamento ou profilaxia de um distúrbio particular.

[0104] A presente invenção será agora descrita em mais detalhe com referência a exemplos específicos mas não limitantes descrevendo composições e métodos de uso específicos. É para ser entendido, no entanto, que a descrição detalhada de procedimentos, composições e métodos específicos é incluída unicamente para o propósito de exemplificação da presente invenção. Não deve ser entendida de qualquer modo como uma restrição na descrição ampla do conceito inventivo como apresentado acima.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1 - SÍNTESE DE TRIFLUOROMETANOSSULFONATO DE 3-FORMILBIFENIL-4-ILA

[0105] A rota sintética usada para preparar trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) é mostrada na Figura 1. Brevemente, uma reação de acoplamento cruzado de Suzuki entre 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído e ácido fenilborônico foi usada para gerar benzaldeído de 2-hidroxi-5-fenila (13), que foi subsequentemente reagido com N-feniltriflamida para produzir trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14).

PRODUÇÃO DE 2-HIDROXI-5-FENILBENZALDEÍDO (13)

[0106] 5-Bromosalicilaldeído (2,49 g, 12,4 mmol), ácido borônico de fenila (1,51 g, 12,4 mmol), acetato de paládio (II) (14 mg, 0,5 % por mol) e carbonato de potássio (5,14 g, 37,2 mmol) foram agitados em água desgaseificada (75 mL) à temperatura ambiente durante 2 h,

sob uma atmosfera de árgon. A reação foi monitorizada por TLC (diclorometano/pentano 1:1). Foi adicionada água (75 mL) e a mistura reacional acidificada (pH 6) com HCl a 10 %, depois extraída com acetato de etila (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, depois secos e concentrados. O material em bruto foi passado através de uma pequena coluna de sílica, eluindo com diclorometano/pentano 1:1, depois recristalizado a partir de acetato de etila/pentano para originar 2-hidroxi-5-fenilbenzaldeído (1,89 g, 77 %) como cristais amarelo-escuros (pode ser triturado com pentano em vez de recristalizado se desejado); mp 373,15 - 374,15 K (100 - 101 °C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,99 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 7,78-7,73 (m, 2H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,47-7,41 (m, 2H); 7,37-7,32 (m, 1H); 7,09-7,04 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 196,9, 161,2, 139,6, 136,0, 133,6, 132,1, 129,2, 127,6, 126,8, 121,0, 118,4. EIMS: m/z 198 [M]⁺. HRMS calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$ 198,0675, encontrada 198,0677.

PRODUÇÃO DE TRIFLUOROMETANOSULFONATO DE 3-
FORMILBIFENIL-4-ILA (14)

[0107] 2-Hidroxi-5-fenilbenzaldeído (13) (100 mg, 0,50 mmol), N-feniltriflimida (180,0 mg, 0,51 mmol) e carbonato de potássio (209 mg, 1,51 mmol) foram agitados em THF seco em um tubo selado, e aquecidos a 120 °C durante 6 min, usando irradiação de micro-ondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida; foram adicionados água e diclorometano e as camadas separadas. A camada aquosa foi adicionalmente extraída com diclorometano (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1x), depois secos e concentrados. Purificados por cromatografia radial,

eluindo com diclorometano/pentano 1:1, para originar trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (143 mg, 86 %) como um óleo incolor, límpido. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (s, 1H); 8,17 (d, 1H, $J=2,4$ Hz); 7,89 (dd, 1H, $J=8,6,2,5$ Hz); 7,63-7,36 (m, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 186,5, 149,1, 142,3, 138,0, 134,1, 129,2, 129,1, 128,8, 128,6, 127,2, 122,9, 118,7 (q, $J_{\text{CF}}=320,9$ Hz). ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -73,2. ElMS: m/z 330 [M] $^+$. HRMS calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ 330,0168, encontrada 330,0163.

EXEMPLO 2 - SÍNTESE DE T1, T2, T10 E T18

[0108] A rota sintética usada para preparar T1, T2, T10 e T18 é mostrada na Figura 2. Brevemente, trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) foi acoplado de modo cruzado com ácido 3-nitrofenilborônico para produzir nitroterfenila (17), que sofreu depois uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons com dietil(carbamoílmetyl)fosfonato (18) para produzir acrilamida de terfenila (19). A hidrogenólise do composto 19 reduziu simultaneamente os grupos olefina e nitro para produzir 3-(3-Amino-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T18), que foi depois usada para preparar 3-(3-(Metilsulfonamido)-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T1) através de reação com cloreto metanossulfonila, 3-(3-Formamido-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T2) através de reação com ácido fórmico, e 3-(3-Aacetamido-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T10) através de reação com anidrido acético.

[0109] Dietil(carbamoílmetyl)fosfonato (18) foi gerado a partir de uma reação de Arbuzov entre 2-cloroacetamida e fosfita de trietila (preparada como mostrada na Figura 3)

PRODUÇÃO DE 3-NITRO-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-CARBALDEÍDO (17)

[0110] Trifluorometanossulfonato de 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-ila (14) (4,15 g, 12,60 mmol), ácido 3-nitrofenilborônico (2,52 g, 15,10 mmol), fosfato de potássio (4,01 g, 18,90 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,33 g, 0,28 mmol) em dioxano (50 mL) foram colocados em um frasco de Schlenk, sob uma atmosfera de árgon. Foi adicionado 1,4-dioxano desgaseificado (2 mL) e a mistura purgada com árgon. A mistura reacional foi aquecida a 85 °C até ser observada conversão completa (monitorizada por GCMS); requereu geralmente tempo de reação durante a noite. O material em bruto foi purificado por cromatografia (DCVC) eluindo com um gradiente de acetato de etila em heptano (acetato de etila a 0 - 25 %) para dar 3-nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2-carbaldeído (17) como um sólido amarelo-acastanhado pálido (2,05 g, 67 %) após recuperação do triflato não reagido (0,83 g); mp 386,75 - 389,45 K (113,6 - 116,3 °C) (NB: O produto estava contaminado com ~25 % por ¹H NMR de 3,3'-dinitro-1,1'-bifenila). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,02 (s, 1H), 8,29 (m, 3H), 7,92 (dd, 1H, *J* 8,0, 2,1 Hz), 7,72 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,42 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 191,7, 147,8, 140,8, 140,5, 139,1, 138,4, 136,4, 133,8, 132,0, 131,9, 130,6, 129,9, 128,3, 127,0, 126,8, 124,2, 122,8. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 303,0880, C₁₉H₁₃NO₃ requer 303,0890. EIMS: *m/z* 303 (M⁺, 100 %), 256 (52).

PRODUÇÃO DE (E)-3-(3-NITRO-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-IL)ACRILAMIDA (19)

[0111] 3-Nitro-[1,1':4',1''-terfenil]-2-

carbaldeído (17) (2,35 g, 7,77 mmol) e dietil(carbamoílmetyl)fosfonato (18) (1,51 g, 7,75 mmol) foram dissolvidos em THF seco (100 mL), e adicionados lentamente a uma suspensão vigorosamente agitada de hidróxido de potássio em pó (0,86 g, 15,40 mmol). Após agitação durante 1 h à rt, o material foi precipitado a partir da mistura reacional por adição de água e éter de dietila para dar (*E*)-3-(3-nitro-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (19) (1,8 g, 82 %) como um sólido limão-pálido. Uma pequena porção foi purificada por cromatografia (DCVC) eluindo com um gradiente de acetato de etila em DCM (acetato de etila a 0 - 20 %) para caracterização para dar (*E*)-3-(3-nitro-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (19) como um sólido incolor; mp 479,15 - 483,15 K (206 - 210 °C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,35 - 8,28 (m, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 1H), 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 5H), 7,56 - 7,41 (m, 4H), 7,49 (br s, 1H), 7,33 (d, 1H, J 15,7 Hz), 7,15 (br s, 1H), 6,78 (d, 1H, J 15,7 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 166,2, 147,8, 140,9, 140,6, 139,1, 138,3, 136,5, 136,2, 133,4, 131,1, 130,0, 129,0, 128,0, 127,8, 126,8, 125,0, 124,8, 123,8, 122,5. EIMS: m/z Encontrada: M $^{+}$ 344,1153, $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ requer 344,1155. EIMS: m/z 344 (M $^{+}$, 37 %), 326 (50), 252 (100).

PRODUÇÃO DE 3-(3-AMINO-[1,1':4',1"-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (T18)

[0112] A uma solução de (*E*)-3-(3-nitro-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (19) (1,70 g, 4,94 mmol) em metanol (50 mL) e acetato de etila (25 mL) foi adicionado paládio em carbono a 10 % (água a 50 % por peso). A mistura reacional foi vigorosamente agitada em uma autoclave sob hidrogênio a 965266,02 Pa (140 psi) durante 2

horas. A mistura reacional foi filtrada através de Celite lavando bem com metanol e acetato de etila. O filtrado foi concentrado, depois pré-absorvido em Celite e cromatografado (DCVC) eluindo com um gradiente de metanol em DCM (metanol a 0 - 3 %). As frações contendo uma única mancha em TLC foram combinados para dar 3-(3-amino-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) como um sólido incolor (0,92 g, 59 %); mp 430,45 - 431,05 K (157,3 - 157,9 °C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (d, 2H, J 7,4 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (br s, 1H), 7,19 (d, 1H, J 7,9 Hz), 7,08 (m, 1H), 6,74 (br s, 1H), 6,57 (d, 1H, J 8,4 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,46 (d, 1H, J 7,5 Hz), 5,13 (br s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,31 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 173,5, 148,5, 141,5, 141,3, 140,1, 139,1, 128,8, 130,1, 128,9, 128,7, 127,3, 127,1, 126,6, 124,0, 116,5, 114,4, 112,6, 36,4, 28,3. EIMS: m/z Encontrada: M^{+} 316,1566, $C_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ requer 316,1570. EIMS: m/z 316 (M^{+} , 100 %). Pureza de HPLC (ACN a 40 %/ H_2O , 258 nm): 100,0 %.

PRODUÇÃO DE 3-(3-(METILSULFONAMIDO)-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (T1)

[0113] A uma suspensão de 3-(3-amino-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) (0,50 g, 1,57 mmol) em DCM (7 mL), resfriada até 268,15 K (-5 °C), foi adicionada trietilamina (0,33 mL, 2,36 mmol), seguida pela adição gota a gota de cloreto de metanossulfonila (0,21 g, 1,83 mmol) a uma tal taxa de modo a manter a temperatura abaixo de 275,15 K (0 °C) (~20 minutos). A mistura reacional foi particionada entre ácido clorídrico a 2 M e acetato de etila e as camadas separadas. A fase orgânica foi novamente lavada com ácido clorídrico a 2 M, solução saturada de bicarbonato e salmoura.

O material em bruto foi pré-absorvido em Celite e cromatografado (DCVC) eluindo com um gradiente de metanol em DCM (metanol a 0 - 3 %). As frações iguais foram combinadas para dar 3-(3-(metilsulfonamido){1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T1) como agulhas finas incolores (0,25 g, 41 %); mp 439,85 - 441,95 K (166,7 - 168,4 °C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (br s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,27 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,87 (br s, 1H), 5,78 (br s, 1H), 2,99, (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,43 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,3, 141,8, 139,9 (dois sinais coincidentes), 139,5, 139,1, 138,4, 130,3, 129,3, 128,9, 127,5, 127,4, 126,7, 124,4, 124,3, 119,9, 118,2, 39,3, 36,2, 28,3. EIMS: m/z Encontrada: M^+ 394,1341, $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requer 394,1346. EIMS: m/z 394 (M^+ , 12 %), 376 (22), 256 (100). Pureza de HPLC (ACN a 40 %/ H_2O , 256 nm): 99,84 %.

PRODUÇÃO DE 3-(3-FORMAMIDO-[1,1':4',1"-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (T2)

[0114] Uma solução de 3-(3-amino-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) (0,41 g, 1,30 mmol) em ácido fórmico (5 mL) foi aquecida ao refluxo durante 5 horas, depois concentrada até à secura. O material em bruto foi pré-absorvido em Celite, depois cromatografado (DCVC) eluindo com um gradiente de metanol em DCM (metanol a 0 - 5 %). As frações iguais foram combinadas para dar 3-(3-formamido-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T2) como sólido incolor (0,21 g, 47 %); mp 486,15 K (213 °C). Existiu como uma mistura de isômeros de amida *E* e *Z*. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,30 (s) e 10,22 (d, J 11,0 Hz; 1H), 8,88 (d, J 11,0 Hz) e 8,31 (d, J 1,8 Hz; 1H), 7,70 (m, 2H), 7,63 - 7,19

(m, 10H), 7,08 (m, 1H), 6,76 (br s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,32 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6) δ 173,4, 162,7, 159,7, 142,0, 141,4, 140,2, 140,0, 139,9, 139,4, 139,3, 139,1, 138,3, 138,2, 130,2, 129,3, 128,9, 128,8, 127,5, 127,3, 126,7, 124,3, 124,2, 119,6, 117,8, 117,7, 116,0, 36,2, 28,2 (um número de sinais foi coincidente). EIMS: m/z Encontrada: M $^{+}$ • 344,1518, $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ requer 344,1519. EIMS: m/z 344 (M $^{+}$ •, 20 %), 299 (34), 254 (100). Pureza de HPLC (ACN a 50 %/H₂O, 255 nm): 99,53 %.

PRODUÇÃO DE 3-(3-ACETAMIDO-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (T10)

[0115] Uma solução de 3-(3-amino-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T18) (0,42 g, 1,33 mmol) e *N,N*-dimetilaminopiridina (0,04 g, cat.) em anidrido acético (7 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reacional foi particionada entre água e acetato de etila. As camadas foram separadas e a fase orgânica lavada com água (2x) e salmoura e filtrada através de um tampão de sílica gel 60, lavando bem com acetato de etila. O filtrado foi concentrado até à secura e recristalizado a partir de metanol e 1,2-dicloroetano para dar 3-(3-acetamido-[1,1':4,1"-terfenil]-2'-il)propanamida (T10) como um sólido bege (0,36 g, 75 %); mp 481,15 - 482,15 K (208 - 209 °C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,03 (br s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 4H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, 7,7 Hz), 6,75 (br s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,06 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 173,4, 168,4, 141,2, 140,4, 139,9, 139,3, 139,2, 139,1, 130,2, 128,9, 128,6, 127,4, 127,3, 126,7, 124,2, 123,6, 119,4, 117,5, 36,2, 28,2, 24,1. EIMS: m/z Encontrada: M $^{+}$ •

358,1666, $C_{23}H_{22}N_2O_2$ requer 358,1676. EIMS: m/z 358 (M^{+} , 8 %), 299 (33), 254 (100). Pureza de HPLC (ACN a 50 %/ H_2O , 255 nm): 99,53 %.

EXEMPLO 3 - SÍNTESE DE T20

[0116] A rota sintética usada para preparar T20 é mostrada na Figura 4. Brevemente, trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) foi acoplado de modo cruzado com ácido 3,5-dimetoxifenilborônico para produzir terfenila de dimetoxi (20), que sofreu depois uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons com dietil(carbamóílmetyl)fosfonato (18) para originar acrilamida de terfenila (21). A hidrogenólise do composto 21 originou propanamida (22), que, subsequentemente, foi desmetilada usando tribrometo de boro para originar T20.

PRODUÇÃO DE 3,5-DIMETOXI-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-CARBALDEÍDO (20)

[0117] A uma solução de ácido 3,5-dimetoxifenilborônico (4,0 g, 22,0 mmol), trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) (6,6 g, 20,0 mmol) e carbonato de sódio (47,2 g, 40,0 mmol) em dioxano desgaseificado/etanol/ H_2O (5:1:1, 165 mL) foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (1,16 g, 1,0 mmol). A reação foi aquecida a 383,15 K (110 °C) durante 2 horas em um tubo selado. A análise por TLC (DCM/PE 1:2) indicou que o triflato havia sido consumido. A reação foi concentrada, depois absorvida em água e extraída com acetato de etila (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, depois secos ($MgSO_4$) e concentrados. O material em bruto foi filtrado através de uma pequena coluna de sílica, eluindo com DCM:PE 1:1 para originar 3,5-dimetoxi-

[1,1':4',1''-terfenil]-2'-carbaldeído (20) (6,1 g, 96 %) como um sólido amarelo-pálido. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (s, 1H), 8,26 (d, 1H, J 1,8 Hz), 7,87 (dd, 1H, J 2,1, 8,0 Hz), 7,68 (m, 2H), 7,58 – 7,35 (m, 4H), 6,56 (s, coincidente, 3H), 3,84 (s, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 192,4, 160,9, 144,8, 140,9, 139,6, 134,2, 132,0, 131,1, 129,1, 128,1, 127,2, 125,8, 108,6, 100,2, 55,6 (um sinal não observado). EIMS: m/z Encontrada: M^+ 318,1255, $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requer 318,1250. EIMS: m/z 318 (M^+ , 55 %).

PRODUÇÃO DE (E/Z)-3-(3,5-DIMETOXI-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-IL)ACRILAMIDA (21)

[0118] 3,5-Dimetoxi-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-carbaldeído (20) (6,1 g, 19,1 mmol) e (carbamoílmetil)fosfonato de dietila (18) (3,7 g, 19,1 mmol) foram dissolvidos em THF seco (180 mL), e lentamente adicionados a uma suspensão vigorosamente agitada de KOH em pó (2,1 g, 38,2 mmol) em THF (70 mL). A reação foi agitada à rt durante 1 h sob uma atmosfera de argon. A análise por TLC (DCM:PE 1:2) indicou que o carbaldeído havia sido consumido. O THF foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo absorvido em água e extraído com DCM (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (x1), depois secos (MgSO_4) e concentrados até ~50 mL. A solução foi filtrada através de uma pequena coluna de sílica eluindo com DCM para originar (E/Z)-3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)acrilamida (21) (2,5 g, 36 %) como uma espuma laranja. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 1H, J 1,7 Hz); 7,78 – 7,56 (m, 4H); 7,53 – 7,32 (m, 4H); 6,54 – 6,38 (m, 4H); 5,70 (brs, 2H); 3,81 (s, 6H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 167,9, 160,8, 141,8, 141,7, 141,4, 140,9, 140,5, 133,4,

130,9, 129,1, 128,4, 127,9, 127,3, 125,7, 121,5, 108,3, 100,1, 55,7. EIMS: m/z Encontrada: $M^{+•}$ 359,1504, $C_{23}H_{21}O_3N$ requer 359,1516. EIMS: m/z 359 ($M^{+•}$, 3 %).

PRODUÇÃO DE 3-(3,5-DIMETOXI-[1,1':4',1'''-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (22)

[0119] (*E/Z*)-3-(3,5-Dimetoxi-[1,1':4',1'''-terfenil]-2'-il)acrilamida (21) (2,5 g, 6,9 mmol) e paládio em carbono a 10 % (50 % por peso em H_2O , 1,0 g) em metanol (100 mL) foram agitados à rt sob uma atmosfera de hidrogênio a 344737,87 Pa (50 psi) durante 2 h. A mistura reacional foi filtrada por gravidade através de papel GF lavando extensivamente com metanol, depois concentrada. O resíduo foi depois absorvido em DCM e filtrado por gravidade através de papel GF, lavando extensivamente com DCM, depois concentrado. O material em bruto foi depois filtrado através de uma pequena coluna de sílica, lavando extensivamente com DCM, depois eluindo com o composto desejado com metanol:DCM 1:49 para originar 3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4',1'''-terfenil]-2'-il)propanamida (22) (2,2 g, 90 %) como um sólido branco. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 – 7,24 (m, 8H); 6,50 (m, 3H); 5,78 (br s, 1H); 5,34 (br s, 1H); 3,82 (s, 6H); 3,05 (m, 2H); 2,39 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 174,8, 160,8, 143,3, 141,0, 140,8, 140,8, 138,6, 130,6, 129,0, 128,1, 127,6, 127,2, 125,1, 107,6, 99,2, 55,5, 37,2, 29,2. EIMS: m/z Encontrada: $M^{+•}$ 361,1672, $C_{23}H_{23}O_3N$ requer 361,1672. EIMS: m/z 361 ($M^{+•}$, 100 %).

PRODUÇÃO DE 3-(3,5-DIIDROXI-[1,1':4',1'''-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (T20)

[0120] Uma solução de 3-(3,5-dimetoxi-[1,1':4',1'''-terfenil]-2'-il)propanamida (22) (500 mg, 1,4

mmol) foi dissolvida em DCM seco (5 mL) e resfriada até 195,15 K (-78 °C), sob uma atmosfera de árgon. Foi adicionado tribrometo de boro (2,9 mL, 2,9 mmol, solução em hexanos a 1,0 M) e se permitiu que a reação aquecesse até a rt durante a noite. A solução foi resfriada (banho de gelo/água) e água (5 mL) e metanol (2 mL) lentamente adicionados. As camadas foram separadas e a fase aquosa adicionalmente extraída com DCM (x2). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com tiossulfato de sódio a 1,0 M (x1), água (x1) e salmoura (x1), depois secos (MgSO_4) e concentrados. Purificados por cromatografia radial usando uma eluição com gradiente (DCM → metanol:DCM 4:96 → metanol:DCM 6:94 → metanol:DCM 8:92) para originar 3-(3,5-diidroxi-[1,1':4',1''-terfenil]-2'-il)propanamida (T20) (122 mg, 26 %) como um sólido branco; mp 505,15 – 506,15 K (232 – 233 °C). ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,32 (brs, 2H); 7,72 – 7,64 (m, 2H); 7,58 (d, 1H, J 1,8 Hz); 7,53 – 7,33 (m, 4H); 7,24 (sobreposição, brs, 1H); 7,18 (sobreposição, d, 1H, J 7,9 Hz); 6,75 (brs, 1H); 6,23 (t, 1H, J 2,1); 6,15 (d, 2H, J 2,1 Hz); 2,84 (m, 2H); 2,31 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,5, 158,1, 142,6, 140,9, 140,0, 139,0, 138,9, 129,9, 128,9, 127,3, 127,1, 126,6, 124,1, 107,1, 101,2, 36,3, 28,2. EIMS: m/z Encontrada: M^{+} 333,1344, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ requer 333,1359. EIMS: m/z 333 (M^{+} , 94 %). Pureza de HPLC (ACN a 40 %/ H_2O , 264 nm): 95,97 %.

EXEMPLO 4 – SÍNTESE DE T70

[0121] A rota sintética usada para preparar T70 é mostrada na Figura 5. Brevemente, trifluorometanossulfonato de 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-ila (14) foi acoplado de modo cruzado com éster borônico de pinacol de 3,5-dinitrofenila (34) [preparado a partir de uma reação entre 1-iodo-3,5-

dinitrobenzeno e bis(pinacolato)diborano] para proporcionar 3,5-dinitroterfenila (35). Uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons subsequente com dietil(carbamoílmetyl)fosfonato (18) originou acrilamida de 3,5-dinitroterfenila (36). O composto 36 foi depois hidrogenado para dar propanamida (37), que foi reagida com cloreto de metanossulfonila para produzir T70.

PRODUÇÃO DE 2-(3,5-DINITROFENIL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO (34)

[0122] 1-Iodo-3,5-dinitrobenzeno (5,00 g, 17,00 mmol), bispinacolatodiboro (4,75 g, 18,7 mmol), acetato de potássio (5,00 g, 51,00 mmol) e aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (0,35 g, 0,48 mmol) em DMSO (80 mL) foram agitados a 343,15 K (70 °C) durante 17 horas. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, depois lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. O material em bruto foi pré-absorvido em Celite, depois cromatografado (DCVC) eluindo com um gradiente de acetato de etila em heptano (acetato de etila a 0 - 100 %). As frações iguais foram combinadas para dar 2-(3,5-dinitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (34) como um sólido amarelo-pálido (2,10 g, 40 %); mp 417,15 - 421,15 K (144,0 - 148,0 °C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (t, 1H, J 2,2 Hz), 8,90 (d, 2H, J 2,2 Hz), 1,37, (s, 12H).

PRODUÇÃO DE 3,5-DINITRO-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-CARBALDEÍDO (35)

[0123] Preparado de acordo com o método de P5; a partir de trifluorometanossulfonato de 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-ila (14) (1,77 g, 5,36 mmol), 2-(3,5-dinitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (34)

(1,81 g, 6,16 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,44 g, 0,38 mmol) e carbonato de sódio aquoso (1 M) (11,0 mL, 11,0 mmol) em tolueno (36 mL) e etanol (7 mL). Um sólido foi filtrado da interface durante a extração que se descobriu que era o produto desejado (0,86 g, 46 %). O extrato de acetato de etila foi purificado por cromatografia (DCVC) eluindo com um gradiente de diclorometano em heptano (DCM a 10 - 50 %) para dar uma quantidade adicional de 3,5-dinitro-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-carbaldeído (35) como um sólido amarelo-acastanhado pálido (0,62 g, 33 %) (Rendimento total: 79 %); mp 482,15 - 485,15 K (209 - 212 °C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, J 8,0 Hz), 7,83 (d, 2H, J 7,3 Hz), 7,72 (d, 1H, J 8,0 Hz), 7,56 (m, 2H), 7,47 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 192,0, 147,9, 141,2, 138,2, 138,1, 134,0, 132,3, 131,8, 130,0, 129,3, 128,5 (dois sinais coincidentes), 126,9, 117,7 (um sinal não observado). EIMS: m/z Encontrada: M $^{+}$ 348,0731, $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ requer 348,0741. EIMS: m/z 348 (M $^{+}$, 100 %).

PRODUÇÃO DE (E)-3-(3,5-DINITRO-[1,1':4',1"-TERFENIL]-2'-IL)ACRILAMIDA (36)

[0124] Preparada de acordo com o método usado para gerar o composto 19; a partir de 3,5-dinitro-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-carbaldeído (35) (1,75 g, 5,03 mmol), dietil(carbamoílmetil)fosfonato (18) (1,09 g, 5,59 mmol) e hidróxido de sódio (0,50 g, 12,50 mmol) em THF (70 mL). O sólido em bruto foi recristalizado a partir de acetona para dar (E)-3-(3,5-dinitro-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (36) como um sólido amarelo-acastanhado pálido (1,40 g, 72 %); mp 494,15 - 496,15 K (221 - 223 °C). ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,80 (d, 2H, *J* 7,6 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,56 – 7,43 (m, 4H), 7,32 (d, 1H, ³*J*_{trans} 15,7 Hz), 7,16 (br s, 1H), 6,76 (d, 1H, ³*J*_{trans} 15,7 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,1, 148,0, 142,4, 141,3, 138,9, 136,2, 135,9, 133,8, 131,3, 129,7, 129,1, 128,2, 127,8, 126,9, 126,1, 125,3, 117,6. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 389,1000, C₂₁H₁₅N₃O₅ requer 389,1006. EIMS: *m/z* 389 (M⁺, 42 %), 252 (100).

PRODUÇÃO DE 3-(3,5-DIAMINO-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (37).

[0125] Preparada de acordo com o método usado para gerar T18; a partir de (*E*)-3-(3,5-dinitro-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)acrilamida (36) (1,40 g, 3,60 mmol) e paládio em carbono a 10 % (água a 50 % por peso) (0,28 g) em metanol (40 mL). O catalisador foi removido por filtração e o filtrado concentrado até à secura para dar 3-(3,5-diamino-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)propanamida (37) como um sólido amarelo-acastanhado (1,07 g, 90 %); mp 360,55 – 363,75 K (87,4 – 90,6 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,15 (d, 1H, *J* 7,9 Hz), 6,76 (br s, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,75 (m, 2H), 4,79 (br s, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,31 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,7, 148,9, 142,2, 141,9, 140,2, 139,0, 138,4, 129,9, 128,9, 127,2, 127,0, 126,6, 123,8, 104,0, 98,7, 36,6, 28,4. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 331,1678, C₂₁H₂₁N₃O requer 331,1679. EIMS: *m/z* 331 (M⁺, 67 %), 287 (100), 273 (72).

PRODUÇÃO DE 3-(3,5-DI(METILSULFONAMIDO)-[1,1':4',1''-TERFENIL]-2'-IL)PROPANAMIDA (T70)

[0126] Preparada de acordo com o método usado para gerar T1; a partir de 3-(3,5-diamino-[1,1':4',1"-terfenil]-2'-il)propanamida (37) (0,46 g, 1,38 mmol), cloreto de metanossulfonila (2,56 mL, 3,30 mmol) e trietilamina (0,58 mL, 4,14 mmol) em DCM (15 mL). O material em bruto foi purificado por cromatografia (DCVC) eluindo com um gradiente de metanol em DCM (metanol a 0 - 5 %) e depois cromatografia radial eluindo com metanol a 3 % em DCM para dar 3-(3,5-dimetilsulfonamido)-[1,1':4',1"-terfenil]propanamida (T70) como um sólido bege (0,15 g, 22 %); mp 500,15 - 503,15 K (227 - 230 °C). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,96 (s, 2H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, J 1,9 Hz), 7,55 (dd, 1H, J 1,9, 7,9 Hz), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, 1H, J 7,9 Hz), 7,24 (br s, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,91 (d, 2H, J 1,9 Hz), 6,77 (br s, 1H), 3,06 (s, 6H), 2,83 (t, 2H, J 8,0 Hz), 2,32 (t, 2H, J 8,0 Hz). ^{13}C NMR (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173,3, 142,6, 139,8, 139,6, 139,5, 139,3, 139,1, 130,1, 128,9, 127,5 (dois sinais coincidentes), 126,7, 124,4, 114,8, 108,8, 39,3, 36,3, 28,3. EIMS: m/z Encontrada: M^{+} 487,1226, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5^{32}\text{S}_2$ requer 487,1230. EIMS: m/z 487 (M^{+} , 4 %), 408 (75), 349 (100), 271 (78). Pureza de HPLC (ACN a 40 %/ H_2O , 264 nm): 94,72 %.

EXEMPLO 5 - SÍNTESE DE T48

[0127] A rota sintética usada para preparar T48 é mostrada na Figura 6. Brevemente, trifluorometanossulfonato de 3-formil-[1,1'-bifenil]-4-ila (14) foi acoplado de modo cruzado com éster borônico de pinacol de piridila (30 - Ihle, N. C.; Krause, A. E. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4810) para produzir terarila (31), que sofreu depois uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons com dietil(carbamoílmetyl)fosfonato

(18) para originar acrilamida de terarila (32). A hidrogenação do composto 32 originou propanamida (33), que foi subsequentemente desprotegida para originar T48.

PRODUÇÃO DE (4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)PIRIDIN-2-IL)CARBAMATO DE TERT-BUTILA (30)

[0128] Éster de pinacol do ácido 2-aminopiridina-4-borônico (2,0 g, 9,1 mmol) foi agitado como uma suspensão em *tert*-butanol (30 mL), sob uma atmosfera de árgon. O anidrido de Boc (2,20 g, 10,0 mmol) em *tert*-butanol (20 mL) foi lentamente adicionado, e a reação agitada a 35 °C durante 18 horas. A análise por ¹H NMR mostrou que o material de início éster de pinacol havia sido consumido. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida, e o material em bruto agitado em água durante 5 minutos. O sólido foi coletado por filtração e seco *in vacuo* a 323,15 K (50 °C), para originar (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butila (31) como um sólido branco (2,9 g, 98 %); mp 445,15 – 451,15 K (172 – 178,0 °C). (Lit. 461,15 – 466,15 K (188 – 193 °C)). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (br s, 1H), 8,26 (dd, 1H, *J* 0,9, 4,8 Hz), 8,08 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H, *J* 0,7, 4,8 Hz), 1,47 (s, 9H), 1,31 (s, 12H).

PRODUÇÃO DE (4-(3-FORMIL-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)PIRIDIN-2-IL)CARBAMATO DE TERT-BUTILA (31).

A uma solução de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butila (30) (2,9 g, 8,9 mmol), trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) (2,7 g, 8,1 mmol) e carbonato de sódio (1,7 g, 16,2 mmol) em mistura de dioxano desgaseificado/etanol/H₂O (5:1:1, 75 mL) foi adicionado

tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (467 mg, 0,40 mmol). A reação foi aquecida a 110 °C durante 2 horas em um tubo selado. A análise por ¹H NMR indicou que o triflato havia sido consumido. A reação foi concentrada, depois absorvida em DCM e vertida em água. As camadas foram separadas e a fase aquosa adicionalmente extraída com DCM (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (1x) e salmoura, depois secos e concentrados até volume de aprox. 20 - 30 mL. A solução foi filtrada através de uma pequena coluna de sílica eluindo com DCM para originar (4-(3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butila (31) como um sólido amarelo (1,5 g, 48 %); mp 441,95 - 444,65 K (168,8 - 171,5 °C). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (sobreposição, s, 1H), 9,98 (sobreposição, br s, 1H), 8,35 (dd, 1H, *J* 0,7, 5,1 Hz), 8,20 (d, 1H, *J* 1,9 Hz), 8,10 (dd, 1H, *J* 2,1, 8,0 Hz), 7,88 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,63 (d, 1H, *J* 8,0 Hz), 7,59 - 7,40 (m, 3H), 7,16 (dd, 1H, *J* 1,6, 5,1 Hz), 1,47 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 191,4, 152,8, 152,6, 147,8, 146,8, 141,2, 140,7, 138,4, 133,6, 132,0, 131,2, 129,2, 128,3, 126,8, 126,1, 119,4, 112,8, 79,7, 28,0. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 374,1611, C₂₃H₂₂O₃N₂ requer 374,1625. EIMS: *m/z* 374 (M⁺, 7 %), 57 (100).

PRODUÇÃO DE (4-(3-(3-AMINO-3-OXOPROP-1-EN-1-IL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)PIRIDIN-2-IL)CARBAMATO DE (E)-TERT-BUTILA (32)

[0129] Preparado de acordo com o método usado para gerar o composto 19; a partir de (4-(3-formil-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butila (31) (1,44 g, 3,85 mmole), dietil(carbamoílmetil)fosfonato (18) (0,75 g, 3,85 mmole) e hidróxido de sódio (0,31 g, 7,70 mmol)

em THF (40 mL). (4-(3-(3-Amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato de (*E*)-*tert*-butila (32) foi precipitado a partir da mistura reacional após adição de água e éter de dietila como um sólido incolor (1,32 g, 83 %); mp 452,65 – 455,35 K (179,5 – 182,2 °C). ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H); 8,33 (m, 1H); 7,99 (d, 1H, *J* 1,6 Hz); 7,82-7,73 (m, 4H); 7,58-7,42 (m, 5H); 7,34 (d, 1H, *J* 15,8 Hz); 7,14 (br s, 1H); 6,99 (dd, 1H, *J* 1,5, 5,1 Hz); 6,77 (d, 1H, *J* 15,7 Hz); 1,46 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,3, 152,7, 149,0, 147,7, 140,6, 139,2, 138,7, 136,4, 133,1, 130,4, 129,0, 128,0, 127,7, 126,8, 124,6, 124,6, 119,2, 112,5, 79,7, 28,0. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 415,1873, C₂₂H₂₅O₃N₃ requer 415,1890. EIMS: *m/z* 415 (M⁺, 5 %), 315 (58), 297 (64), 271 (100).

PRODUÇÃO DE (4-(3-(3-AMINO-3-OXOPROPIL)-[1,1'-BIFENIL]-4-IL)PIRIDIN-2-IL)CARBAMATO DE TERT-BUTILA (33)

[0130] Preparada de acordo com o método usado para preparar T18; a partir de (4-(3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato de (*E*)-*tert*-butila (32) (1,17 g, 2,80 mmol) e paládio em carbono a 10 % (água a 50 % por peso) (0,50 g) em metanol (75 mL). O filtrado foi concentrado para dar (4-(3-(3-amino-3-oxopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butila (33) como um sólido incolor (1,05 g, 89 %); mp 434,65 – 437,65 K (161,5 – 164,5 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,32 – 8,29 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 – 7,69 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 1H), 6,76 (br s, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-

d_6) δ 173,2, 152,8, 152,6, 150,3, 147,6, 140,1, 139,7, 138,9, 138,2, 129,8, 128,9, 127,6, 127,5, 126,7, 124,5, 118,8, 112,4, 79,6, 36,1, 28,04, 28,00. EIMS: m/z Encontrada: M^{+} 417,2028, $C_{25}H_{27}N_3O_3$ requer 417,2047. EIMS: m/z 417 (M^{+} , 5 %), 317 (15), 284 (89), 258 (100).

PRODUÇÃO DE 3-(4-(2-AMINOPIRIDIN-4-IL)-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)PROPANAMIDA (T48)

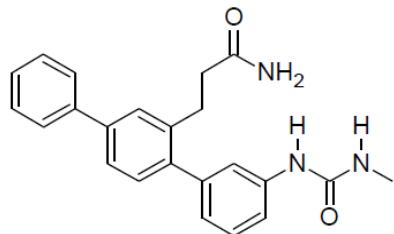
[0131] Uma mistura de (4-(3-(3-amino-3-oxopropil)-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2-il)carbamato de *tert*-butila (33) (0,94 g, 2,26 mmol) e TFA (7,0 mL) em DCM (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi particionada com água gelada e acetato de etila, depois neutralizada com hidróxido de sódio (~pH 6), depois basificada até pH 10 com solução de carbonato de sódio a 1 M. O material em bruto foi coletado por filtração, depois recristalizado a partir de metanol para dar 3-(4-(2-aminopiridin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T48) como um sólido incolor (0,48 g, 67 %); mp 521,15 – 522,15 K (248 – 249 °C). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (d, 1H, J 5,2 Hz), 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,48 (d, 1H, J 5,2 Hz), 6,39 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 2,84 (t, 2H, J 7,9 Hz), 2,33 (t, 2H, J 7,9 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 173,3, 159,9, 149,4, 147,7, 139,8, 139,7, 139,0, 138,9, 129,6, 128,9, 127,5, 127,4, 126,7, 124,4, 112,7, 107,8, 36,2, 28,1. EIMS: m/z Encontrada: M^{+} 317,1516, $C_{20}H_{19}N_3O$ requer 317,1523. EIMS: m/z 317 (M^{+} , 12 %), 273 (53), 258 (100). Pureza de HPLC (ACN a 35 %/TFA a 0,1 %, 291 nm): 98,76 %.

EXEMPLO 6 - SÍNTESE DE T3, T11, T12 E T15 A PARTIR
DE T18

[0132] Uma solução de 3-(3-amino-1,1':4',1'''-terfenil-2'-il)propanamida (T18 - produzida no Exemplo 2) (1 equiv.) em diclorometano (12,5 mL/mmol) foi adicionada a uma solução de tiofosgênio (0,3 equiv) em diclorometano (6,25 mL/mmol). Foi adicionada trietilamina (0,3 mL/mmol) e a mistura agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio durante 30 min. Foi adicionada uma amina ou álcool (2-5 equiv.) e a mistura agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional pura foi purificada por cromatografia *flash* (metanol/diclorometano). O produto foi suspenso em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado por filtração.

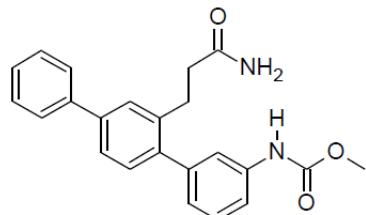
[0133] Os seguintes compostos foram preparados por este procedimento:

3-{3-[(METILCARBAMOÍL)AMINO]-1,1':4',1'''-TERFENIL-2'-IL}PROPANAMIDA (T3)



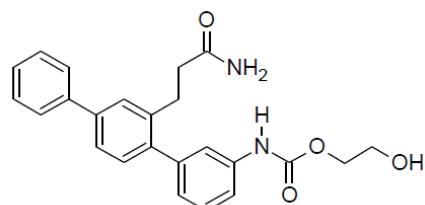
[0134] Pó branco (82 mg, 27 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8,59 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 4H), 7,26 - 7,42 (m, 3H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 6,06 (br. q, $J=4,5$ Hz, 1H), 2,79 - 2,87 (m, 2H), 2,64 (d, $J=4,7$ Hz, 3H), 2,27 - 2,35 (m, 2H); LCMS [M+H] $^+$ = 374,2; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 100 % a 220 nm.

[2'-(3-Amino-3-oxopropil)-1,1':4',1''-terfenil-3-il]carbamato de metila (T11)



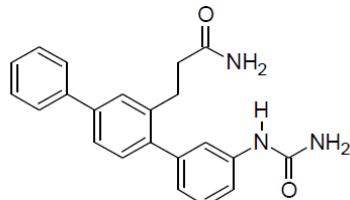
[0135] Pó branco (131 mg, 55 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,74 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=1,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 5H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,99 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 3,68 (s, 3H), 2,78 - 2,87 (m, 2H), 2,26 - 2,35 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 375,3; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,4 % a 220 nm.

[2'-(3-Amino-3-oxopropil)-1,1':4',1''-terfenil-2'-il]carbamato de 2-hidroxietila (T12)



[0136] Pó branco (129 mg, 50 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 9,79 (s, 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,62 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 5H), 7,31 - 7,41 (m, 2H), 7,15 - 7,27 (m, 2H), 6,98 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 4,81 (t, *J*=5,3 Hz, 1H), 4,11 (t, *J*=5,1 Hz, 2H), 3,63 (q, *J*=5,3 Hz, 2H), 2,76 - 2,88 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 405,1; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,4 % a 220 nm.

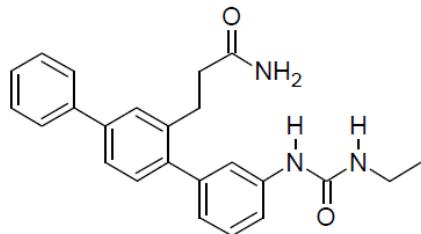
3-[3-(Carbamoílamino)-1,1':4',1'''-terfenil-2'-il]propanamida (T15)



[0137] Pó branco (74 mg, 32%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8,62 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,43 – 7,56 (m, 4H), 7,26 – 7,42 (m, 3H), 7,18 – 7,26 (m, 2H), 6,88 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 5,87 (s, 2H), 2,78 – 2,87 (m, 2H), 2,27 – 2,36 (m, 2H); LCMS [M+H] $^+$ = 360,3; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 97,2 % a 220 nm.

EXEMPLO 7 - SÍNTESE DE T4 A PARTIR DE T18

[0138] Isocianato de etila (50 μL , 0,63 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-(3-amino-1,1':4',1'''-terfenil-2'-il)propanamida (155 mg, 0,49 mmol) (T18 – produzida no Exemplo 2) em diclorometano (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio durante 3 dias. A mistura reacional foi evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de diclorometano (10 mL) e metanol (2 mL), adsorvido em sílica gel 60, e purificado por cromatografia *flash* (metanol/diclorometano). O produto foi suspenso em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado por filtração para dar 3-{3-[(Etilcarbamoíl)amino]-1,1':4',1'''-terfenil-2'-il}propanamida (T4):



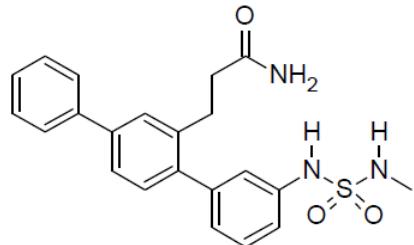
[0139] Pó branco (115 mg, 60 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,50 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,42 – 7,57 (m, 4H), 7,25 – 7,42 (m, 3H), 7,18 – 7,26 (m, 2H), 6,87 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,72 (br. s., 1H), 6,14 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,03 – 3,18 (m, 2H), 2,77 – 2,90 (m, 2H), 2,24 – 2,38 (m, 2H), 1,05 (t, $J=7,1$ Hz, 3H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,3$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 98,5 % a 220 nm.

EXEMPLO 8 - SÍNTESE DE T5 E T6 A PARTIR DE T18

[0140] 3-(3-Amino-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T18 – produzida no Exemplo 2) (1 equiv.) e trietilamina (1,3-2,0 equiv.) foram dissolvidas em diclorometano (18 mL/mmol). Uma solução de um cloreto de alquilsulfamoíla (1,3- 2,0 equiv.) em diclorometano (4 mL/mmol) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob nitrogênio durante 1 h. A mistura reacional pura foi purificada por cromatografia flash (metanol/diclorometano). O produto foi suspenso em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado por filtração.

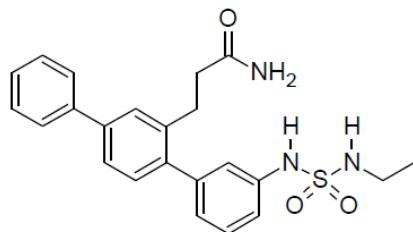
[0141] Os seguintes compostos foram preparados por este procedimento:

3-{3-[(Metilsulfamoíl)amino]-1,1':4',1''-terfenil-2'-il}propanamida (T5)



[0142] Pó branco (60 mg, 30 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9,77 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,31 – 7,42 (m, 3H), 7,22 – 7,29 (m, 2H), 7,13 – 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 2,75 – 2,88 (m, 2H), 2,48 (obscurecido por DMSO- d_6), 2,27 – 2,36 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 97,4 % a 220 nm.

3-[(Etilsulfamoíl)amino]-1,1':4',1''-terfenil-2'-il propanamida (T6)

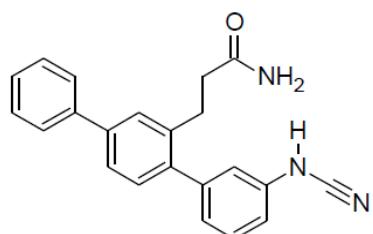


[0143] Pó branco (69 mg, 34 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9,72 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,43 – 7,58 (m, 4H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,20 – 7,29 (m, 2H), 7,11 – 7,20 (m, 2H), 6,97 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,77 (br. s., 1H), 2,76 – 2,97 (m, 4H), 2,26 – 2,37 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424,3$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,6 % a 220 nm.

EXEMPLO 9 – SÍNTSEDE T16 A PARTIR DE T18

3-(3-Amino-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T18 – produzida no Exemplo 2) (181 mg, 0,57 mmol) foi

dissolvida em metanol (3,8 mL) com aquecimento suave. Foi adicionado acetato de potássio (170 mg, 1,73 mmol) e a mistura resfriada em um banho de água gelada. Uma solução de brometo de cianogênio (61 mg, 0,58 mmol) em metanol (1,1 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada no banho de água gelada sob nitrogênio durante 1 h, depois à temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. A mistura reacional foi evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido em metanol/diclorometano a 10 % (60 mL). A fase orgânica lavada com água (3×20 mL) e salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, e filtrada. O filtrado foi evaporado até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (metanol/diclorometano). O produto foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e a fase orgânica lavada com ácido clorídrico (1 M, 3×20 mL) e salmoura (20 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, e filtrada. O filtrado foi evaporado até à secura. O resíduo foi suspenso em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado por filtração. O produto resultante foi purificado por cromatografia *flash* (metanol/diclorometano). O produto foi suspenso em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado por filtração para dar 3-[3-(Cianoamino)-1,1':4',1''-terfenil-2'-il]propanamida (T16):



[0144] Pó branco (68 mg, 35 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 10,30 (br. s., 1H), 7,70 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,52 (m,

4H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,04 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=8,0, 1,8$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (br. s., 1H), 2,82 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+ = 342,3$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 97,6 % a 220 nm.

EXEMPLO 10 - SÍNTESE DE TRIFLUOROMETANOSSULFONATO DE 3-(3-AMINO-3-OXOPROPIL)BIFENIL-4-ILA

[0145] A síntese de Trifluorometanossulfonato de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-ila (7) é mostrada na Figura 7.

PRODUÇÃO DE 4-HIDROXIBIFENIL-3-CARBALDEÍDO (2)

[0146] 5-Bromossalicilaldeído (1) (50,00 g, 0,249 mol), K_2CO_3 (103,13 g, 0,746 mol), ácido fenilborônico (30,33 g, 0,249 mmol), e $Pd(OAc)_2$ (0,28 g, 1,2 mmol) foram adicionados a um frasco de fundo redondo de 2 L magneticamente agitado contendo H_2O recém-desgaseificada (1,5 L, desgaseificada por purga com N_2 (4 x balões de 2,5 L)). A mistura reacional foi agitada sob N_2 durante a noite e analisada por TLC (2 observado mas 1 estava ainda presente). A mistura reacional foi agitada durante 24 h adicionais antes de vertimento cuidadoso em HCl (aq., 0,2 M, 3 L) ao longo de várias horas mantendo o pH da mistura (~pH 2) por adição de pequenas quantidades de HCl (aq., 33 %). A mistura foi depois agitada durante 1 h com EtOAc (500 mL) e filtrada através de Celite em um funil de separação. A camada orgânica foi coletada e a camada aquosa extraída com EtOAc (500 mL, lavagem através do filtrado de Celite) e as duas camadas orgânicas combinadas, secas sobre $MgSO_4$ e concentradas para dar um resíduo sólido amarelo (64 g). O resíduo foi absorvido em EtOH quente (200 mL) e H_2O (200 mL) lentamente adicionada com agitação vigorosa e se permitiu que resfriasse até à

temperatura ambiente ao longo de 48 h. O precipitado resultante foi coletado por filtração em vácuo e lavado com H₂O/EtOH (1:1, 200 mL) e seco ao ar para dar a bifenila em bruto 2 (41,97 g, contendo 25 % por mol de 1 como uma impureza) como um sólido amarelo-pálido. A bifenila em bruto 2 (39,8 g, contendo aprox. 0,050 mol de 1), ácido fenilborônico (6,02 g, 0,050 mol) e K₂CO₃ (40,76 g, 0,295 mol) foram adicionados a H₂O (1,0 L) em um frasco de fundo redondo de 2 L com agitação magnética. A mistura reacional foi purgada com N₂ (2 x balões de 2,5 L, ao longo de 15 min) antes da adição de Pd(OAc)₂ (223 mg, 1,0 mmol) e aquecimento lento até ao refluxo durante 3 h sob N₂. Foi adicionado ácido fenilborônico adicional (1,2 g, 9,84 mmol) e a agitação continuou ao refluxo durante 4 h, depois resfriou até à temperatura ambiente e se deixou a repousar ao longo do fim de semana. A mistura foi vertida em HCl (aq., 3,3 M, 1,5 L) ao longo de 1 min e agitada bem durante 10 min antes da coleta do sólido por filtração em vácuo e sucção para secar durante 30 min. O sólido foi transferido para um dessecador em vácuo e seco durante a noite para dar 39,7 g de uma mistura 12:1 de bifenila 2 (equiv. mássico 36,6 g, 74 %) e 1 (equiv. a uma impureza de 8 % por mol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7,08 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,45 (t, *J*=7,43 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H), 7,72 - 7,80 (m, 2 H), 9,93 - 10,00 (m, 1 H), 11,01 (s, 1 H).

PRODUÇÃO DE 4-(BENZILOXI)BIFENIL-3-CARBALDEÍDO (3)

[0147] Uma mistura magneticamente agitada de fenol 2 (38,10 g, 0,192 mol), K₂CO₃ (33,78 g, 0,250 mol) e brometo de benzila (29,7 mL, 0,250 mol) em CH₃CN (370 mL) em um frasco de fundo redondo de 500 mL foi lentamente aquecida

até 343,15 K (70 °C) durante 3 h e analisada por TLC (sílica, EtOAc/hexano a 10 %, visualizada por UV). A TLC mostrou que a reação estava progredindo mas algum fenol 2 permaneceu. A mistura reacional foi aquecida até ao refluxo durante 2 h e depois analisada por TLC (reação completa, nenhum fenol 2 observado). A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e transferida para um frasco cônico de 1 L e cuidadosamente acidificada com HCl (aq., 2 M, 200 mL, alguma efervescência observada, continuou até pH < 2). Foi adicionada água (200 mL) e extraída com EtOAc (3 x 500 mL). Os extratos foram secos sobre MgSO₄ e concentrados para dar um sólido marrom-claro. O sólido foi suspenso em hexano (150 mL) e vigorosamente agitado durante 10 min antes da coleta do produto por filtração em vácuo e lavagem com hexano (2 x 60 mL) para dar o composto 3 como um pó marrom-claro (44,50 g, 80 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5,25 (s, 2 H), 7,13 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 6 H), 7,57 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H), 7,77 (dd, *J*=8,61, 2,35 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

PRODUÇÃO DE ÁCIDO (2E)-3-[4-(BENZILOXI)BIFENIL-3-IL]PROP-2-ENOICO (4)

[0148] Piperidina (2,2 mL, 0,022 mol) foi adicionada a uma mistura magneticamente agitada de aldeído (3) (44,5 g, 0,154 mol) e ácido malônico (19,25 g, 0,185 mol) em piridina (250 mL) e lentamente aquecida até um refluxo suave durante 5 h. Foi notada efervescência à medida que a temperatura de reação se aproximou de 90 °C. A TLC da mistura reacional (sílica, EtOAc/hexano a 10 %, visualizada por UV) mostrou somente uma mancha fraca correspondendo ao aldeído de início 3 e uma mancha intensa de material fluorescente na

linha de base, correspondendo ao produto (4). A reação foi resfriada até à temperatura ambiente e concentrada no rotovap (333,15 K (60 °C)). EtOAc (200 mL) e HCl (aq., 2 M, 200 mL) foram adicionados para dar uma pasta espessa de pasta branca. O sólido (composto 4) foi coletado por filtração em vácuo e o filtrado bifásico transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi coletada, lavada com HCl (aq., 2 M, 1 x 100 mL), H₂O (2 x 200 mL) e salmoura (1 x 75 mL), seca sobre MgSO₄ e concentrada para proporcionar composto 4 adicional como um sólido amarelo-marrom pálido. Os dois lotes de composto 4 foram combinados e secos em um dessecador em vácuo para dar o composto 4 (48,5 g, 95 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5,23 (s, 2 H), 6,64 (d, *J*=16,04 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J*=5,48 Hz, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 6 H), 7,55 (d, *J*=7,43 Hz, 3 H), 7,68 - 7,85 (m, 1 H), 8,22 (d, *J*=16,04 Hz, 1 H).

PRODUÇÃO DE (2E)-3-[4-(BENZILOXI)BIFENIL-3-IL]PROP-2-ENAMIDA (5)

[0149] Cloreto de oxalila (25 mL, 0,29 mol) foi adicionado lentamente através de um funil de gotejamento ao longo de 30 min a uma mistura magneticamente agitada de ácido carboxílico 4 (48,2 g, 0,146 mol) e DMF (0,8 mL) em CH₂Cl₂ (500 mL) em um frasco de fundo redondo com 3 tubuladuras de 1 L equipado com um funil de gotejamento, uma rolha e um borbulhador de óleo. A temperatura da reação foi mantida por colocação do vaso em um banho de água durante a duração da adição. Após adição de aproximadamente 2/3 do cloreto de oxalila, a mistura reacional se tornou homogênea com o desaparecimento do sólido suspenso. Se permitiu que a mistura reacional agitasse durante 1 h adicional antes da

concentração da mistura reacional no evaporador rotativo (60 °C) para dar o cloreto de ácido intermediário como um sólido amarelo. O cloreto de ácido intermediário amarelo foi suspenso em uma solução magneticamente agitada de 1,4-dioxano (200 mL) e uma solução de NH₃ (31 mL, 28 % em H₂O, 0,438 mol) em 1,4-dioxano (200 mL) foi adicionada ao longo de 15 min. A temperatura da reação foi mantida por colocação do vaso em um banho de água durante a duração da adição. Resultou uma pasta espessa. A pasta foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min adicionais antes de vertimento da mistura em um frasco cônico de 1 L e depois adição de H₂O para dar um volume final de 1 L. A pasta foi agitada durante 5 min e o sólido coletado por filtração em vácuo, lavagem do sólido com H₂O (2 x 300 mL). O sólido foi seco em um dessecador em vácuo durante a noite e depois no evaporador rotativo (333,15 K (60 °C), aprox. 1-5 mmHg) para dar o primeiro lote de composto 5 (41,6 g, 86 %) como um pó esbranquiçado. Os filtrados aquosos foram concentrados até à secura, H₂O (200 mL) adicionada e o sólido coletado por filtração em vácuo para dar um segundo lote de composto 5 (8,12 g) como um pó esbranquiçado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5,23 (s, 2 H), 6,61 - 6,67 (m, 1 H), 7,04 (d, J=8,61 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 3 H), 7,44 (m, 7 H), 7,55 (m, 2 H), 7,78 (d, J=1,57 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=16,04 Hz, 1 H).

PRODUÇÃO DE 3-(4-HIDROXIBIFENIL-3-IL)PROPANAMIDA

(6)

[0150] O composto 5 (41,55 g, 0,126 mol) foi suspenso em uma mistura magneticamente agitada de EtOAc (1 L) e NEt₃ (1,5 mL). N₂ (3 x balões de 1 L) foi borbulhado através da mistura antes da adição de Pd/C (10 % p/p, 4,15 g)

e colocação do frasco sob vácuo brevemente antes do enchimento de volta da atmosfera com H₂ de um balão. O balão foi recarregado com H₂ fresco e aberto para a mistura reacional e agitado durante 6 h, recarga do balão com H₂ aproximadamente a cada 1-2 h (3 vezes) e depois agitado durante a noite. O balão foi novamente recarregado com H₂ e a mistura reacional lentamente aquecida até ao refluxo durante 3 h e depois resfriada até à temperatura ambiente e agitada sob H₂ durante 4 dias. O balão foi novamente recarregado com H₂ e a mistura reacional lentamente aquecida até ao refluxo durante 3 h antes de resfriamento e depois borbulhamento de N₂ (2 x balões de 1 L) através da mistura reacional. A mistura reacional foi filtrada através de Celite, lavagem com almofada de Celite com EtOAc (2 x 150 mL) e o filtrado concentrado no evaporador rotativo (60 °C) para dar um óleo amarelo. Et₂O foi adicionado ao óleo amarelo e depois removida no evaporador rotativo para dar um pó amarelo-pálido (bruto 6). A TLC (sílica, EtOAc/hexano a 70 %) do pó amarelo-pálido mostrou vários produtos. O pó amarelo foi vigorosamente agitado em hexano (150 mL) durante 30 min e o sólido coletado por filtração em vácuo, lavagem com hexano (2 x 30 mL) para dar o composto 6 (30,22 g, contendo aprox. 15 % por mol de impureza desconhecida) como pó amarelo-pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,69 - 2,75 (m, 2 H), 2,94 - 3,01 (m, 2 H), 5,57 (br. s., 2 H), 6,99 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H), 7,33 - 7,43 (m, 4 H), 7,53 (d, *J*=7,43 Hz, 2 H).

PRODUÇÃO DE TRIFLUOROMETANOSSULFONATO DE 3-(3-AMINO-3-OXOPROPIL)BIFENIL-4-ILA (7)

[0151] 1,1,1-Trifluoro-*N*-fenil-*N*-

[(trifluorometil)sulfonil]metanossulfonamida (PhNTf_2) (42,5 g, 0,119 mol) foi adicionada a uma solução de 6 (24,0 g, 0,0995 mol) e NEt_3 (15,3 mL, 0,109 mol) em CH_3CN (480 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 1,5 h. $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (2,25 g, 6,30 mmol) e NEt_3 (1,5 mL, 10,7 mmol) adicionais foram adicionados e a mistura reacional agitada durante 30 min adicionais. A reação mostrou somente um leve vestígio de 6 restante. A mistura reacional foi concentrada no evaporador rotativo (60 °C) para dar um óleo laranja. Uma pequena alíquota do óleo foi absorvida em EtOAc (15 mL) e lavada com Na_2CO_3 (aq., 2 M, 2 x 20 mL) e NaOH (aq., 0,5 M, 2 x 20 mL), seca sobre MgSO_4 e concentrada para dar um lote de 7 em bruto (422 mg). A análise de HPLC subsequente indicou que o produto desejado estava na fase orgânica. Este primeiro lote de 7 em bruto foi recombinado com o óleo laranja e absorvido em EtOAc (300 mL), lavado com Na_2CO_3 (aq., 2 M, 2 x 250 mL), seco sobre MgSO_4 e concentrado no evaporador rotativo (60 °C) para dar um óleo laranja (65 g, ^1H NMR mostrou impurezas significativas incluindo NEt_3). Este óleo foi redissolvido em EtOAc (300 mL) e lavado com ácido cítrico (aq., 10 % p/p, 2 x 250 mL) e água (2 x 350 mL), seco sobre MgSO_4 e concentrado no evaporador rotativo (333,15 K (60 °C)) para dar um óleo laranja (59 g). Este óleo foi novamente absorvido em EtOAc (300 mL) e lavado com NaOH (aq., 0,5 M, 3 x 200 mL), HCl (2 M, 2 x 200 mL) e H_2O (1 x 300 mL), seco sobre MgSO_4 e concentrado no evaporador rotativo (333,15 K (60 °C)) para dar um óleo laranja que solidificou após repouso. Este sólido foi suspenso em Et_2O (150 mL) e vigorosamente agitado durante 30 min, coletado por filtração em vácuo e lavado com Et_2O (2 x 30 mL) para dar o composto 7 como um pó branco (12,3 g, 37

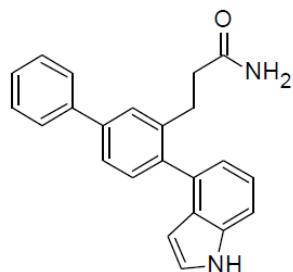
%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 2,60 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H), 3,13 (t, $J=7,83$ Hz, 2 H), 5,48 (br. s., 2 H), 7,32 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H), 7,36 – 7,42 (m, 1 H), 7,45 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H), 7,50 (dd, $J=8,61, 1,96$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J=7,43$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H).

EXEMPLO 11 – SÍNTSE DE T22 E T23

[0152] T22 e T23 foram preparados a partir de Trifluorometanossulfonato de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-ila (7 – produzido no Exemplo 10). Uma mistura de 7 (1 equiv.), um ácido borônico heterocíclico (1,2 equiv.) e carbonato de potássio (2 equiv.) foi suspensa em 1,4-dioxano (4 mL/mmol) e água (5 gotas/mmol). Nitrogênio foi borbulhado através da mistura durante 15 min. Foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,1 equiv) e a mistura aquecida a 85 °C sob nitrogênio durante 20 h. A mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada. O resíduo foi lavado com acetato de etila (2×). Os filtrados combinados foram evaporados até à secura e purificados por cromatografia *flash* (metanol/diclorometano). O produto foi suspenso em hexanos (4 mL) e isolado por filtração.

OS SEGUINTES COMPOSTOS FORAM PREPARADOS POR ESTE PROCEDIMENTO:

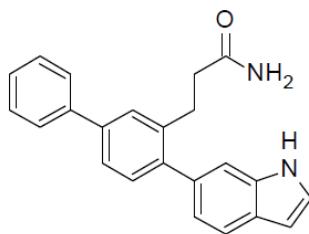
3-[4-(1H-Indol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T22)



[0153] Pó bege-pálido (58 mg, 32 %). ^1H NMR (400

MHz, CDCl₃) 8,27 (br. s., 1H), 7,64 - 7,71 (m, 2H), 7,58 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (dd, J=7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,36 (br. t, J=7,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,22 (t, J=2,7 Hz, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,27 - 6,33 (m, 1H), 4,96 (br. s., 1H), 4,88 (br. s., 1H), 2,99 (br. s., 2H), 2,23 (t, J=7,9 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 341,2; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 97,1 % a 220 nm

3-[4-(1H-Indol-6-il)bifenil-3-il]propanamida (T23)



[0154] Pó marrom-pálido (13 mg, 7 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8,27 (br. s., 1H), 7,69 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 3H), 7,12 (dd, J=8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,60 (br. s., 1H), 5,06 (br. s., 2H), 3,04 - 3,16 (m, 2H), 2,29 - 2,40 (m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 341,3; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,5 % a 220 nm.

EXEMPLO 12 - SÍNTESE DE T29, T38, T63, T64, T65 E

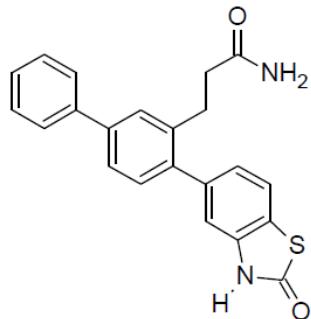
T66

[0155] T29, T38, T63, T64, T65 e T66 foram preparados a partir de Trifluorometanossulfonato de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-ila (7 - produzido no Exemplo 10). Uma mistura de 7 (1 equiv.), um ácido borônico aromático ou éster de pinacol do ácido borônico heterocíclico (1,1 equiv.), e carbonato de potássio (2-3 equiv.) foi dissolvida em uma mistura de 1,4-dioxano (3,1 mL/mmol), etanol (0,65

mL/mmol) e água (0,65 mL/mmol). Nitrogênio foi borbulhado através da mistura durante 10 min. Foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,1 equiv) e a mistura aquecida a 85 °C sob nitrogênio durante 20 h. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro, e filtrados. O filtrado foi evaporado até à secura e purificado por cromatografia *flash* (metanol/diclorometano). O produto foi suspenso em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado por filtração.

OS SEGUINTES COMPOSTOS FORAM PREPARADOS POR ESTE PROCEDIMENTO:

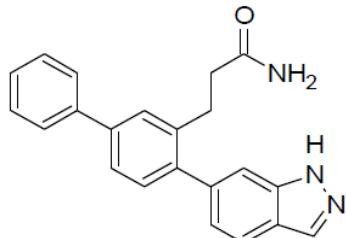
3-[4-(2-Oxo-2,3-diidro-1,3-benzotiazol-5-yl)bifenil-3-il]propanamida (T29)



[0156] Pó marrom-claro (39 mg, 11 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11,96 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,60 - 7,67 (m, 2H), 7,55 (dd, $J=7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,20 - 7,31 (m, 2H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 6,75 (br. s., 1H), 2,84 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,1$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 98,6 % a 220 nm.

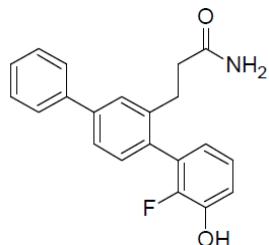
3-[4-(1*H*-Indazol-6-*il*)bifenil-3-*il*]propanamida

(T38)



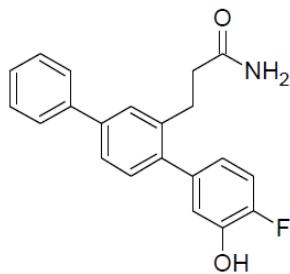
[0157] Pó amarelo-pálido (72 mg, 44 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J=8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,21 (br. s., 1H), 7,11 (dd, $J=8,3, 0,9$ Hz, 1H), 6,70 (br. s., 1H), 2,77 - 2,93 (m, 2H), 2,25 - 2,38 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342,1$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 98,5 % a 220 nm.

3-(2-Fluoro-3-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T63).



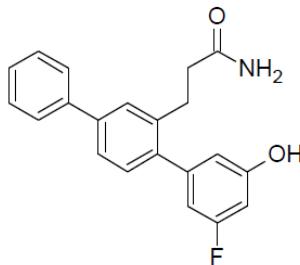
[0158] Pó branco (87 mg, 53 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9,92 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,03 - 7,10 (m, 1H), 6,94 - 7,02 (m, 1H), 6,65 - 6,78 (m, 2H), 2,72 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,28 (t, $J=7,9$ Hz, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,3 % a 220 nm.

3-(4-Fluoro-3-hidroxi-1,1':4',1'''-terfenil-2'-il)propanamida (T64)



[0159] Pó branco (98 mg, 61 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,95 (br. s., 1H), 7,69 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,43 – 7,55 (m, 3H), 7,33 – 7,42 (m, 1H), 7,12 – 7,28 (m, 3H), 6,90 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,65 – 6,80 (m, 2H), 2,76 – 2,87 (m, 2H), 2,25 – 2,36 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,6 % a 220 nm.

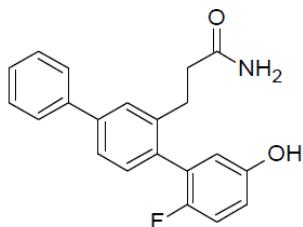
3-(3-Fluoro-5-hidroxi-1,1':4',1'''-terfenil-2'-il)propanamida (T65)



[0160] Pó branco (89 mg, 55 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 10,05 (br. s., 1H), 7,69 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,44 – 7,56 (m, 3H), 7,34 – 7,42 (m, 1H), 7,20 – 7,31 (m, 2H), 6,76 (br. s., 1H), 6,54 – 6,64 (m, 3H), 2,83 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,32 (t, $J=7,8$ Hz, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,6 % a 220 nm.

3-(2-Fluoro-5-hidroxi-1,1':4',1'''-terfenil-2'-

il) propanamida (T66)

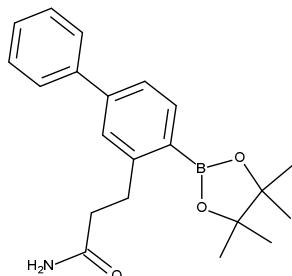


[0161] Pó branco (75 mg, 45 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9,51 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,10 (t, $J=9,1$ Hz, 1H), 6,79 (dt, $J=8,6, 3,6$ Hz, 1H), 6,74 (br. s., 1H), 6,66 (dd, $J=6,3, 2,9$ Hz, 1H), 2,68 - 2,78 (m, 2H), 2,24 - 2,34 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 97,6 % a 220 nm.

EXEMPLO 13 - SÍNTESE DE 3-[4-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXOBOROLAN-2-IL)BIFENIL-3-IL]PROPANAMIDA

[0162] 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-yl)bifenil-3-yl]propanamida (8) foi preparada a partir de Trifluorometanossulfonato de 3-(3-amino-3-oxopropil)bifenil-4-ila (7 - produzido no Exemplo 10). Uma mistura de 7 (1,81 g, 4,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,35 g, 5,31 mmol), complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaládio (II) diclorometano (790 mg, 0,97 mmol) e acetato de potássio (1,43 g, 14,5 mmol) foi suspensa em dimetilsulfóxido anidro (31 mL) sob nitrogênio. A mistura foi aquecida a 85 °C sob nitrogênio durante 4 h. A mistura foi diluída com acetato de etila (90 mL) e eluída através de um coluna de sílica gel com acetato de etila. As frações que continham a banda principal foram lavadas com água (2 x 200 mL) e salmoura (200 mL), secas sobre sulfato de

sódio anidro, e filtradas. O filtrado foi evaporado até à secura. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (acetato de etila/diclorometano) para dar o composto 8:



[0163] Um óleo marrom-claro que solidificou após repouso (1,02 g, 59 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,40 - 7,50 (m, 4H), 7,32 - 7,39 (m, 1H), 5,82 (br. s., 1H), 5,33 (br. s., 1H), 3,22 - 3,31 (m, 2H), 2,51 - 2,59 (m, 2H), 1,38 (s, 12H).

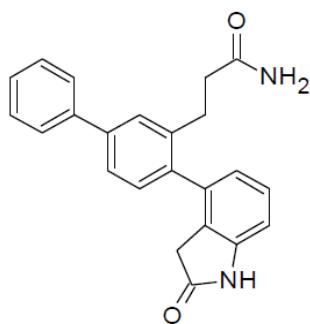
EXEMPLO 14 - SÍNTESE DE T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 E T58

[0164] T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 e T58 foram preparados a partir de 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)bifenyl-3-yl]propanamida (8 - produzida no Exemplo 13). Uma mistura de 8 (1 equiv.), um aromático de bromo ou heterociclo de bromo (1,1 equiv.) e complexo de dicloreto de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaládio (II) diclorometano (0,1 equiv.) foi dissolvida em *N,N*-dimetilformamida anidra (10,6 mL/mmol) sob nitrogênio. Foi adicionada uma solução desgaseificada de carbonato de sódio (2 M, 5,3 mL/mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C sob nitrogênio. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados com água (3x) e salmoura, secos sobre sulfato

de sódio anidro, e filtrado. O filtrado foi evaporado até à secura e purificado por cromatografia *flash* (metanol/diclorometano). O produto foi suspenso em diclorometano/hexanos 1:1 e isolado por filtração.

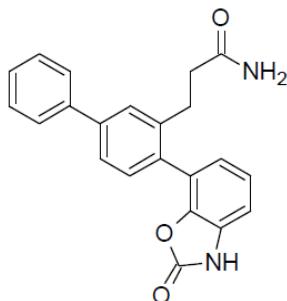
OS SEGUINTES COMPOSTOS FORAM PREPARADOS POR ESTE PROCEDIMENTO:

*3-[4-(2-Oxo-2,3-didro-1*H*-indol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T24)*



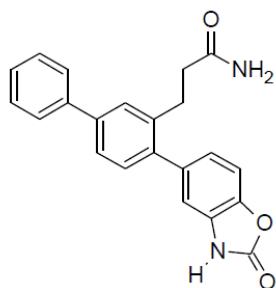
[0165] Pó amarelo-pálido (72 mg, 58 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10,46 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 3H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 3H), 6,83 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 6,67 (br. s., 1H), 3,26 (br. s., 2H), 2,72 (br. t, $J=7,0$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J=7,7$ Hz, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 357,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 100,0 % a 220 nm.

3-[4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-7-yl)bifenil-3-yl]propanamida (T26)



[0166] Pó laranja-claro (30 mg, 23 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11,72 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=7,8$, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 2H), 7,10 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,69 (br. s., 1H), 2,75 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 2,26 (t, $J=8,0$ Hz, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,1$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 98,9 % a 220 nm.

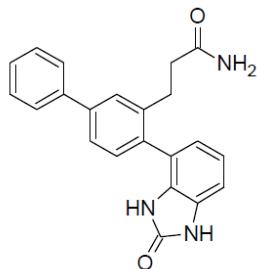
3-[4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)bifenil-3-yl]propanamida (T27)



[0167] Pó laranja-pálido (49 mg, 28 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11,69 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,31 - 7,43 (m, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 6,72 (br. s., 1H), 2,83 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %)

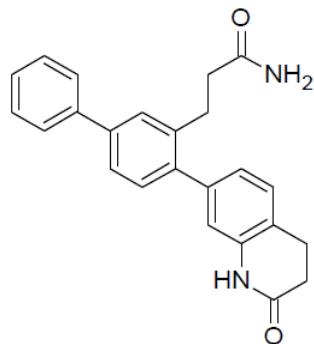
97,0 % a 220 nm.

*3-[4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-4-*il*)bifenil-3-*il*]propanamida (T30)*



[0168] Pó bege-claro (110 mg, 63 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10,69 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,71 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 6,97 - 7,05 (m, 1H), 6,91 - 6,97 (m, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 6,75 (br. s., 1H), 2,60 - 2,86 (m, 2H), 2,29 (br. s., 2H); LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358,2$; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 96,4 % a 220 nm.

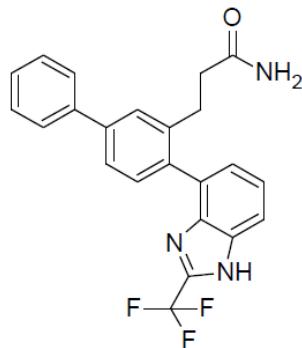
*3-[4-(2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-*il*)bifenil-3-*il*]propanamida (T32)*



[0169] Pó bege-pálido (118 mg, rendimento de 66 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10,13 (s, 1H), 7,69 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,44 - 7,56 (m, 3H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 3H), 6,90 (dd, $J=7,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 6,74 (br. s., 1H), 2,94 (t,

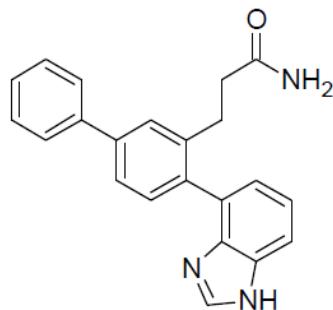
$J=7,5$ Hz, 2H), 2,77 - 2,87 (m, 2H), 2,53 (obscurecido por DMSO- d_6), 2,28 - 2,37 (m, 2H); LCMS [M+H] $^+$ = 371,2; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 97,9 % a 220 nm.

3-[4-[2-(Trifluorometil)-1H-benzimidazol-4-il]bifenil-3-il]propanamida (T33)



[0170] Pó branco (107 mg, 53 %). 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13,81 - 14,10 (m, 1H), 7,08 - 7,88 (m, 12H), 6,59 - 6,81 (m, 1H), 2,71 (br. t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,28 (m, 2H), o Espectro foi dividido em duas espécies devido a permuta de hidrogênio na fração de benzimidazol; LCMS [M+H] $^+$ = 410,2; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 100 % a 220 nm.

3-[4-(1H-Benzimidazol-4-il)bifenil-3-il]propanamida (T35)

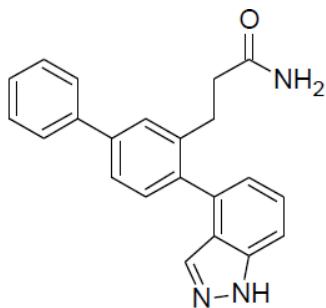


[0171] Pó marrom-claro (54 mg, 32 %). 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12,32 - 12,57 (m, 1H), 8,16 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,03 - 7,79 (m, 12H), 6,54 - 6,75 (m, 1H), 2,67 - 2,81

(m, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 2H), o Espectro foi dividido em duas espécies devido a permuta de hidrogênio na fração de benzimidazol; LCMS $[M+H]^+$ = 342,2; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 96,9 % a 220 nm.

3-[4-(1H-Indazol-4-il)bifenil-3-il]propanamida

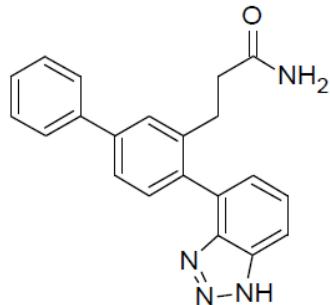
(T37)



[0172] Pó marrom-pálido (69 mg, 42 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 13,20 (s, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 4H), 7,54 - 7,63 (m, 2H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,32 - 7,47 (m, 3H), 7,17 (br. s., 1H), 7,03 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 6,67 (br. s., 1H), 2,77 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,21 - 2,29 (m, 2H); LCMS $[M+H]^+$ = 342,2; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,7 % a 220 nm.

3-[4-(1H-Benzotriazol-4-il)bifenil-3-il]propanamida

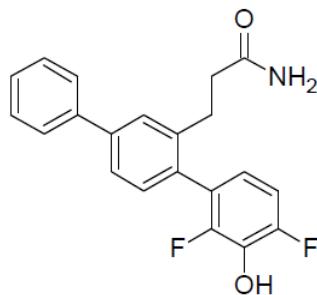
(T39)



[0173] Pó amarelo-pálido (10 mg, 6 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 15,79 (br. s., 1H), 7,81 - 8,05 (m, 1H), 7,68 - 7,79 (m, 3H), 7,62 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J=7,7$

Hz, 3H), 7,29 - 7,45 (m, 3H), 7,21 (br. s., 1H), 6,71 (br. s., 1H), 2,68 - 2,80 (m, 2H), 2,27 (t, $J=7,8$ Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+$ = 343,2; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 98,2 % a 220 nm.

3-(2,4-Difluoro-3-hidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T58)



[0174] Após a primeira extração com acetato de etila/água, a camada aquosa foi ajustada até pH 6 pela adição de ácido clorídrico a 1 M e o processamento continuou conforme o procedimento geral. Obtida como um pó marrom-pálido (106 mg, 62 %). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 10,24 (br. s., 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 6,65 - 6,81 (m, 2H), 2,71 (t, $J=7,7$ Hz, 2H), 2,28 (t, $J=7,9$ Hz, 2H); LCMS $[M+H]^+$ = 354,3; HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 99,5 % a 220 nm.

EXEMPLO 15 - SÍNTSE DE 5-IODO-2-METILBENZENO-1,3-DIOL PARA USO NA PRODUÇÃO DE T67

[0175] Uma mistura de 4-cloro-3,5-dimetoxianilina (3,0 g, 16,0 mmol), acetato de paládio (II) (180 mg, 0,80 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenila (XPhos) (381 mg, 0,80 mmol), carbonato de potássio (6,73 g, 48,7 mmol) e ácido metilborônico (1,15

g, 19,2 mmol) em água (100 mL) e dioxano (100 mL) foi aquecida até 373,15 K (100 °C) (temperatura de banho de óleo) sob nitrogênio durante 18 h. A reação não estava completa e foi aquecida até ao refluxo durante 3 h adicionais, resfriada até à temperatura ambiente, diluída com água (200 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 150 mL), seca sobre sulfato de magnésio, concentrada e purificada por cromatografia *flash* (acetato de etila/hexanos) para dar 3,5-dimetoxi-4-metilanilina (720 mg, 27 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5,93 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,58 (bs, 2H), 1,98 (s, 3H). Nitrito de sódio (340 mg, 4,93 mmol) foi adicionado a uma mistura de 3,5-dimetoxi-4-metilanilina (720 mg, 4,31 mmol) em ácido sulfúrico (1,1 mL) e água (13 mL) a 273,15 K (0 °C) e agitado durante 30 min. A mistura subsequente foi adicionada a uma mistura pré-aquecida de iodeto de sódio (2,58 g, 17,2 mmol) e iodo (555 mg, 2,19 mmol) em ácido sulfúrico (1,1 mL) e água (13 mL) a 353,15 K (80 °C), e a mistura aquecida até ao refluxo durante 30 min. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e diluída com uma solução de sulfito de sódio (20 % p/p, 100 mL) e água (100 mL), e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados por cromatografia *flash* (acetato de etila/hexanos) para dar 5-iodo-1,3-dimetoxi-2-metilbenzeno como um pó branco (388 mg, 32 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6,84 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,02 (s, 3H). 5-Iodo-1,3-dimetoxi-2-metilbenzeno (388 mg, 1,39 mmol) em diclorometano (8 mL) foi resfriado até 273,15 K (0 °C) antes da adição de tribrometo de boro puro (0,8 mL, 8 mmol) lentamente ao longo de 1 min sob nitrogênio. Se permitiu que a mistura reacional

aquecesse até à temperatura ambiente lentamente ao longo de 3 h e foi agitada durante 18 h. A mistura reacional foi lentamente e cuidadosamente vertida em água gelada (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 60 mL) e os orgânicos combinados lavados com salmoura (1 x 50 mL), secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados por cromatografia *flash* (acetato de etila/hexanos) para dar 5-iodo-2-metilbenzeno-1,3-diol como um pó branco (260 mg, 74 %). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 9,44 (s, 2H), 6,63 (s, 2H), 1,87 (s, 3H).

EXEMPLO 16 - SÍNTSE DE 5-BROMO-2-FLUOROBENZENO-1,3-DIOL PARA USO NA PRODUÇÃO DE T68

[0176] Uma mistura de Oxona (1,44 g) em água (2 mL) foi adicionada a uma solução de ácido 5-bromo-2-fluoro-1,3-fenilenodiborônico, éster de pinacol (500 mg, 1,17 mmol) em acetona (1,5 mL) ao longo de 1 min e agitada à temperatura ambiente durante 15 min. Foram adicionadas Oxona (0,512 g) e acetona (1 mL) adicionais e adicionados durante 20 min adicionais. Foi adicionada solução de bissulfito de sódio (10 % p/p, 10 mL) seguida por água (10 mL) e extraída com diclorometano (3 x 20 mL), seca sobre sulfato de magnésio e purificada por cromatografia *flash* (acetato de etila/hexanos) para dar 5-bromo-2-fluorobenzeno-1,3-diol como um pó branco (159 mg, 66 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 6,73 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,29 (bs, 2H).

EXEMPLO 17 - SÍNTSE DE 2-CLORO-5-IODOBENZENO-1,3-DIOL PARA USO NA PRODUÇÃO DE T69

[0177] 2-Cloro-5-iodobenzeno-1,3-diol foi sintetizado em 3 passos a partir de 3,5-dimetoxianilina de acordo com WO 2011/027106 A1, com uma modificação ao primeiro

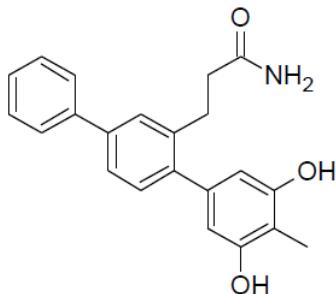
passo para preparar 4-cloro-3,5-dimetoxianilina no qual o reagente *N*-clorossuccinimida foi adicionado porção a porção como uma suspensão em ácido acético (50 mL) a uma solução de 3,5-dimetoxianilina (10,01 g, 65,35 mmol) em ácido acético (50 mL) a 273,15 K (0 °C) e aquecido até à temperatura ambiente após 30 min.

EXEMPLO 18 - SÍNTESE DE T67, T68 E T69

[0178] T67, T68 e T69 foram preparados a partir de 3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)bifenil-3-il]propanamida (8 - produzido na Exemplo 13). Uma mistura de 8 (1 equiv.), um benzeno-1,3-diol substituído (produzido nos exemplos 15-17) (1,1 equiv.), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) e carbonato de sódio (2 M, 5 mL/mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL/mmol) foi borbulhada com nitrogênio durante 5 min antes de ser aquecida até 80 °C sob nitrogênio durante 18 h. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente e particionada entre ácido clorídrico a 1 M e acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, concentrados e purificados por cromatografia *flash* (acetato de etila/hexanos).

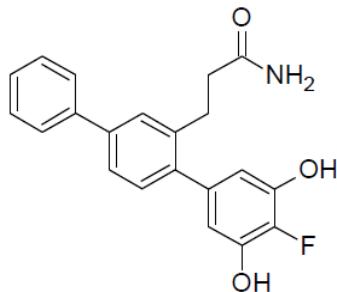
[0179] Os seguintes compostos foram preparados por este procedimento:

3-(3,5-Didroxi-4-metil-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T67)



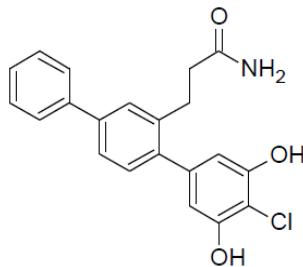
[0180] Pó branco (121 mg, 59 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,17 (s, 2H), 7,68 (d, $J=7,43$ Hz, 2H), 7,58 (br. s, 1H), 7,48 (t, $J=7,80$ Hz, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 7,17 (d, $J=7,83$ Hz, 1H), 6,76 (br. s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,85 (t, $J=7,83$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J=7,83$ Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$. HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 100 % a 220 nm.

3-(4-Fluoro-3,5-diidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T68)



[0181] Sólido amarelo-pálido (82 mg, 41 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9,70 (br. s, 2H), 7,68 (d, $J=7,43$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 7,32 - 7,42 (m, 1H), 7,25 (br. s, 1H), 7,18 (d, $J=7,83$ Hz, 1H), 6,75 (br. s, 1H), 6,33 (d, $J=7,43$ Hz, 2H), 2,83 (t, $J=7,80$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J=8,20$ Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352$. HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 96,1 % a 220 nm.

3-(4-Cloro-3,5-diidroxi-1,1':4',1''-terfenil-2'-il)propanamida (T69)



[0182] Pó branco (26 mg, 12 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9,93 – 10,12 (m, 2H), 7,69 (d, $J=7,43$ Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,43 – 7,54 (m, 3H), 7,34 – 7,42 (m, 1H), 7,25 (br. s., 1H), 7,19 (d, $J=7,83$ Hz, 1H), 6,76 (br. s., 1H), 6,38 (s, 2H), 2,84 (t, $J=7,40$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J=8,20$ Hz, 2H). LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368$. HPLC (gradiente de água/ACN + TFA a 0,1 %) 100 % a 254 nm.

EXEMPLO 19 – SÍNTESE DE T25

[0183] A rota sintética usada para preparar T25 é mostrada na Figura 8. Brevemente, trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) foi sujeito a uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons com dietil(carbamoílmetyl)fosfonato (18) para originar acrilamida de bifenila (23), que acoplou de modo cruzado com éster borônico de pinacol de indolona (24) para produzir acrilamida de indolona (25). A hidrogenação subsequente do composto 25 originou T25.

[0184] Para sintetizar T25 foi necessário o éster borônico de pinacol de indolona (24) indispensável. Assim, 1,4-dibromo-2-nitrobenzeno foi alquilado com malonato de dimetila para dar malonato de arila (26), que foi descarboxilado e ciclizado para formar bromoindolona (27); esta foi por seu turno reagida com bis(pinacolato)diborano para formar éster borônico de pinacol de indolona (24) (Figura 9).

Produção de 2-(4-Bromo-2-nitrofenil)malonato de

dimetila (26)

[0185] A uma mistura de *tert*-butóxido de potássio (21,6 g, 193,00 mmol) em DMF (75 mL) foi adicionado malonato de dimetila (22,40 mL, 196,00 mmol). A reação foi exotérmica e um sólido se precipitou. A mistura reacional foi aquecida até 90 °C durante 10 minutos, depois resfriada até à temperatura ambiente. 2,5-Dibromonitrobenzeno (25,50 g, 91 mmol) foi adicionado como um sólido. A mistura reacional se tornou roxa e foi agitada a 90 °C durante 2 horas. Após resfriamento até à temperatura ambiente foi vertida em solução gelada de ácido clorídrico a 5 % e transferida para um funil de separação. O material em bruto foi extraído com acetato de etila (2x). Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados com água e salmoura para dar um óleo amarelo-brilhante. O óleo em bruto foi pré-absorvido em Celite, depois cromatografado (DCVC) eluindo com um gradiente de acetato de etila em heptano (acetato de etila a 0-10 %). As frações iguais foram combinadas e foram recristalizadas a partir de DCM e heptano para dar 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malonato de dimetila (26) como agulhas amarelas-pálidas (26,78 g, 87 %); mp 358,95 – 360,25 K (85,8 – 87,1 °C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, 1H, J 2,1 Hz), 7,75 (dd, 1H, J 2,1, 8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, J 8,4 Hz), 5,26 (s, 1H), 3,78 (s, 6H).

PRODUÇÃO DE 6-BROMOINDOLIN-2-ONA (27)

[0186] Cloreto de lítio (6,36 g, 156,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malonato de dimetila (26) (26,0 g, 78,30 mmol) em dimetilsulfóxido (100 mL) e foi aquecido a 373,15 K (100 °C) durante 20 horas. Uma vez resfriada até à temperatura ambiente, a mistura

reacional foi particionada entre acetato de etila e salmoura. As camadas foram separadas, depois lavadas com salmoura novamente e concentradas. O óleo amarelo-acastanhado escuro foi dissolvido em ácido acético (100 mL) e pó de ferro (17,50 g, 313,0 mmol) foi adicionado (exotérmica). A reação foi depois aquecida a 110 °C durante 1 hora. O ácido acético foi removido por evaporação rotativa e o resíduo dissolvido em acetato de etila e o pó de ferro foi removido por filtração através de Celite. O filtrado foi lavado com ácido clorídrico a 1 M e água, depois filtrado através de papel de separação de fase (1PS). O material em bruto foi pré-absorvido em Celite, depois cromatografado (DCVC) eluindo com clorofórmio. As frações contendo o material desejado foram combinadas, pré-absorvidas em Celite e cromatografadas (DCVC) eluindo novamente com um gradiente de acetato de etila em heptano (acetato de etila a 20-80 %). As frações limpas foram combinadas e recristalizadas a partir de DCM e metanol para dar 6-bromoindolin-2-ona (27) como agulhas amarelas (4,32 g, 26 %); mp 481,15 – 487,15 K (208 – 214 °C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,47 (br s, 1H), 7,14 (d, 1H, J 7,9 Hz), 7,09 (dd, 1H, J 1,8, 7,9 Hz), 6,94 (d, 1H, J 1,8 Hz), 3,44 (s, 2H).

PRODUÇÃO DE 6-(4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLAN-2-IL)INDOLIN-2-ONA (24)

[0187] 6-Bromoindolin-2-ona (27) (2,00 g, 9,40 mmol), bispinacolatodiboro (6,00 g, 23,60 mmol), acetato de potássio (2,76 g, 28,2 mmol) e aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio (II) diclorometano (0,40 g, 0,55 mmol) em DMSO (30 mL) foram agitados a 363,15 K (90 °C) durante 18 horas. A mistura reacional foi resfriada até à temperatura ambiente, depois particionada entre água e

acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída novamente com acetato de etila (2x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura e concentrada para dar um sólido roxo. O material em bruto foi pré-absorvido em Celite e cromatografado (DCVC) eluindo com um gradiente de acetato de etila em heptano (acetato de etila a 0-50 %). As frações iguais foram combinadas e recristalizadas a partir de DCM e PE para dar 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (24) como um sólido incolor em 2 lotes (1,33 g, 55 %); mp 451,65 - 454,55 K (178,5 - 181,4 °C). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (br s, 1H), 7,46 (d, 1H, J 7,4 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, 1H, J 7,4 Hz), 3,53 (s, 2H), 1,32 (s, 12H).

PRODUÇÃO DE TRIFLUOROMETANOSSULFONATO DE (E)-3-(3-AMINO-3-OXOPROP-1-EN-1-IL)-[1,1'-BIFENIL]-4-ILA (23)

[0188] Trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) (3,80 g, 11,50 mmol) e (2-amino-2-oxoetil)fosfonato de dietila (18) (2,25 g, 11,50 mmol) foram dissolvidos em THF seco (100 mL), e lentamente adicionados a uma suspensão vigorosamente agitada de hidróxido de sódio em pó (0,92 g, 23,00 mmol). Após agitação durante 1 h à rt, a mistura reacional foi particionada entre salmoura e acetato de etila. Um subproduto amarelo foi removido por filtração e as camadas separadas. A camada orgânica foi concentrada e depois purificada por cromatografia (DCVC) eluindo com um gradiente de acetato de etila em heptano (acetato de etila a 0 - 20 %), e depois recristalizada a partir de DCM e PE para dar trifluorometanossulfonato de (E)-3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-ila (23) como um sólido bege (0,82 g, 19 %); mp 403,75 - 405,45 K (130,6 - 132,3 °C). ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 2H), 7,65 – 7,41 (m, 6H), 7,33 (br s, 1H), 6,93 (d, 1H, ³J_{trans} 16 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165,6, 146,4, 141,1, 138,0, 130,0, 129,5, 129,1, 128,6, 128,4, 127,7, 127,1, 126,4, 122,8, 118,1 (q, *J* 321 Hz). EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 371,0420, C₁₆H₁₂F₃NO₄³²S requer 371,0434. EIMS: *m/z* 371 (M⁺, 62 %), 195 (100), 167 (100).

PRODUÇÃO DE (E)-3-(4-(2-OXINDOLIN-6-IL)-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)ACRILAMIDA (25)

[0189] Preparada de acordo com o método usado para gerar P5; a partir de trifluorometanossulfonato de (E)-3-(3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-ila (23) (0,50 g, 1,35 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (24) (0,43 g, 1,68 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (0,100 g, 0,09 mmol) e carbonato de sódio aquoso (1 M) (3,0 mL, 3,00 mmol) em tolueno (10 mL) e etanol (2 mL). O material em bruto foi coletado por filtração a partir do processamento aquoso, depois purificado por trituração em DCM e metanol para dar (E)-3-(4-(2-oxindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (25) como agulhas limão-pálidas (0,36 g, 75 %); mp 536,15 – 540,15 K (263 – 267 °C) (Dec.). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,47 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 3H), 7,57 – 7,37 (m, 5H), 7,46 (br s, 1H), 7,32 (d, 1H, *J* 7,6 Hz), 7,12 (br s, 1H), 6,89 (d, 1H, *J* 7,6 Hz), 6,80 – 6,72 (m, 2H), 3,55 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,4, 166,5, 143,9, 141,1, 139,6, 139,4, 138,8, 137,4, 133,1, 130,9, 129,0, 127,8, 127,6, 126,8, 125,3, 124,4, 124,3, 123,7, 122,6, 110,1, 35,6. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 354,1356, C₂₃H₁₈N₂O₂ requer 354,1363. EIMS: *m/z* 354 (M⁺, 13 %), 310 (100), 309 (43).

PRODUÇÃO DE 3-(4-(2-OXOINDOLIN-6-IL)-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)PROPANAMIDA (T25)

[0190] Preparada de acordo com o método usado para gerar T18; a partir de (*E*)-3-(4-(2-oxindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (25) (0,11 g, 0,30 mmol) e paládio em carbono a 10 % (água a 50 % por peso) em metanol (30 mL). O filtrado foi concentrado para dar 3-(4-(2-oxoindolin-6-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T25) como um sólido amarelo-pálido (0,96 g, 89 %); mp 492,15 – 495,15 K (219 – 222 °C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,44 (s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,65 – 7,58 (m, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 3H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 3H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 6,80 – 6,71 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,84 (t, 2H, J 7,9 Hz), 2,31 (t, 2H, J 7,9 Hz). ^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6) δ 176,5, 173,4, 143,8, 140,6, 140,2, 140,0, 139,2, 139,1, 130,3, 128,9, 127,4, 127,3, 126,7, 124,6, 124,2 (dois sinais coincidentes), 121,9, 109,7, 36,2, 35,6, 28,2. EIMS: m/z Encontrada: M^{+} 356,1531, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{N}$ requer 356,1531. EIMS: m/z 356 (M^{+} , 100 %), 297 (70). Pureza de HPLC (ACN a 35 %/TFA a 0,1 %, 256 nm): 97,57 %.

EXEMPLO 20 – SÍNTESE DE T31

[0191] A rota sintética usada para preparar T31 é mostrada na Figura 10. Brevemente, trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) foi acoplado de modo cruzado com éster borônico de pinacol de benzimidazolona (24) para produzir benzimidazolona (28), que sofreu depois uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons com dietil(carbamoílmetil)fosfonato (18) para originar acrilamida de benzimidazolona (29). A hidrogenação subsequente do composto 29 originou T31.

PRODUÇÃO DE 4-(2-OXO-2,3-DIIDRO-1H-
BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-[1,1'-BIFENIL]-3-CARBALDEÍDO (28)

[0192] A uma suspensão de éster de pinacol do ácido 2-oxo-2,3-diidro-1H-benzoimidazol-5-borônico (24) (574 mg, 2,2 mmol), trifluorometanossulfonato de 3-formilbifenil-4-ila (14) (663 mg, 2,0 mmol) e carbonato de sódio (426 mg, 4,0 mmol) em dioxano desgaseificado/etanol/H₂O (5:1:1, 20 mL) foi adicionado tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (116 mg, 0,1 mmol). A reação foi aquecida a 110 °C durante 2 h em um tubo selado. A análise por TLC (DCM;PE 1:2) indicou que o triflato havia sido consumido. A reação foi concentrada até à secura, depois absorvida em volumes iguais de DCM e água e vigorosamente agitada durante 20 minutos, assegurando que todos os pedaços fossem desagregados e fosse alcançado um precipitado fino. O sólido foi coletado por filtração através de papel sem cinzas endurecido (540) em um funil de Büchner, e extensivamente lavado com DCM e água. O sólido foi seco *in vacuo* a 313,15 K (40 °C) para originar 4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldeído (28) (365 mg, 58 %) como um sólido amarelo-pálido. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,82 (brs, 2H), 9,95 (s, 1H), 8,15 – 7,96 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,68 – 7,36 (m, 4H), 7,12 – 6,95 (m, 3H). ¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 192,1, 155,4, 144,6, 139,1, 138,7, 133,7, 131,8, 131,7, 130,1, 130,0, 129,2, 128,0, 126,7, 125,1, 122,9, 109,7, 108,4 (um sinal não observado). EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 314,1050, C₂₀H₁₄O₂N₂ requer 314,1055. EIMS: *m/z* 314 (M⁺, 100 %).

PRODUÇÃO DE (E/Z)-3-(4-(2-OXO-2,3-DIIDRO-1H-
BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)ACRILAMIDA (29)

[0193] 4-(2-Oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-

5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carbaldeído (28) (350 mg, 1,1 mmol) e dietil(carbamoílmetyl)fosfonato (18) (217 mg, 1,1 mmol) foram dissolvidos em THF seco (15 mL), e lentamente adicionados a uma suspensão vigorosamente agitada de KOH em pó (125 mg, 2,2 mmol) em THF (10 mL). A reação foi agitada à rt durante 1 h sob uma atmosfera de argônio. A análise por TLC (metanol:DCM 1:99) indicou que o carbaldeído havia sido consumido. O THF foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo absorvido em volumes iguais de DCM e água e vigorosamente agitado durante 30 minutos; assegurando que todos os pedaços fossem desagregados e fosse alcançado um precipitado fino. O sólido foi coletado por filtração através de papel sem cinzas endurecido (540) em um funil de Büchner, e extensivamente lavado com DCM e água. O sólido foi seco *in vacuo* a 313,15 K (40 °C) para originar (*E/Z*)-3-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (29) (247 mg, 56 %) como um sólido amarelo/marrom. ¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,74 (brs, 1H), 10,70 (brs, 1H), 7,93 (d, 1H, *J* 1,8), 7,80 – 7,67 (m, 3H), 7,58 – 7,34 (m, 6H), 7,14 – 6,98 (m, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,74 (d, 1H, *J* 15,8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166,6, 155,4, 141,5, 139,5, 139,1, 137,8, 133,1, 131,7, 131,2, 129,8, 129,3, 129,0, 127,7, 127,5, 126,7, 124,4, 123,4, 122,4, 109,5, 108,3. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 355,1315, C₂₂H₁₇O₂F₃ requer 355,1315. EIMS: *m/z* 355 (M⁺•, 31 %).

PRODUÇÃO DE 3-(4-(2-OXO-2,3-DIIDRO-1H-BENZO[D]IMIDAZOL-5-IL)-[1,1'-BIFENIL]-3-IL)PROPANAMIDA (T31)
 [0194] (*E/Z*)-3-(4-(2-Oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)acrilamida (29) (240 mg, 0,7 mmol) e paládio em carbono a 10 % (50 % por peso

em H₂O, 100 mg) em metanol (20 mL) foram agitados à rt sob uma atmosfera de hidrogênio a 344737,87 Pa (50 psi) durante 2 h. A mistura reacional foi filtrada por gravidade através de papel GF lavando extensivamente com metanol, depois concentrada. Purificada por HPLC preparativa (metanol a 55 %/H₂O, 70 mL/min, 280 nm, coluna Deltaprep C₁₈ 300 x 40 mm) para originar 3-(4-(2-oxo-2,3-diidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida (T31) (177 mg, 73 %) como um sólido rosa; mp 523,15 – 524,15 K (250 – 251 °C). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,67 (d, 2H, *J* 7,8 Hz), 7,69 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, *J* 1,9 Hz), 7,53 – 7,45 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, *J* 7,8 Hz), 6,90 (dd, 1H, *J* 1,6, 7,9 Hz), 6,89 – 6,86 (m, 1H), 6,74 (brs, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,30 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,4, 155,4, 140,9, 140,0, 139,3, 138,8, 133,1, 130,6, 129,7, 128,9, 128,8, 127,3, 127,2, 126,6, 124,1, 121,3, 109,0, 108,1, 36,1, 28,3. EIMS: *m/z* Encontrada: M⁺ 357,1469, C₂₂H₁₉N₃O₂ requer 357,1472. EIMS: *m/z* 357 (M⁺, 30 %). Pureza de HPLC (ACN a 40 %/H₂O, 282 nm): 94,51 %.

EXEMPLO 21 – RASTREIO *IN VITRO*

[0195] O sistema xCELLigence SP (Roche) foi usado para medir mudanças na impedância celular (índice celular) após o tratamento de células embriônicas do músculo liso vascular A10 (ATCC, CRL-1476) com composto de teste. Este ensaio *in vitro* foi correlacionado com dados de pressão sanguínea obtidos no modelo animal descrito em baixo no Exemplo 22, tal que possa ser usado para rastreio mais rápido de maior número de compostos. Em este sistema experimental à base de células *in vitro*, um perfil de impedância negativa se correlaciona com redução da pressão sanguínea em ratos – uma

diminuição na impedância está associada a vasodilatação e um aumento na impedância está associado a vasoconstrição (Stallaert W, Dorn JF, van der Westhuizen E, Audet M & Bouvier M. *Impedance responses reveal β -adrenergic signaling pluridensitometry and allow classification of ligands with distinct signalling profiles* PLOS ONE 2012; 7(1):e29420, doi:10.1371/journal.pone.0029420).

[0196] Brevemente, 50 μ L de meio de cultura de células (DMEM pouca glucose suplementado com soro de bovino fetal a 10 % a 37 °C) foram adicionados a cada poço de uma E-Plate 96 (Roche), e a impedância de fundo em cada poço foi medida. 50 μ L de suspensão de células A-10 (10.000 células/poço) foram depois adicionados aos poços apropriados da E-Plate 96. O índice celular foi monitorizado para cada poço da E-Plate 96 em RTCA SP Station dentro do incubador da cultura de células. Após incubação durante a noite durante 16-20 horas a CO₂ a 5 % e umidade a 95 %, 100 μ L de solução de composto de teste (os compostos de teste foram preparados em DMSO e diluídos com meio de cultura de células até uma concentração final de DMSO de 0,25 %) foram adicionados aos poços apropriados da E-Plate 96 e os valores do índice celular foram medidos imediatamente após tratamento com composto a cada 20 segundos durante 3 horas. O valor do índice celular é corrigido pela linha de base por subtração do índice celular de células tratadas com veículo e normalizadas por divisão pelo índice celular no momento imediatamente antes da adição de composto. O índice celular normalizado pela linha de base como uma função do tempo é representado graficamente usando software RTCA da Roche.

[0197] Os compostos podem alcançar reduções na

pressão sanguínea por interação com células do músculo liso vascular fazendo com que estas células relaxem resultando em vasodilatação e uma redução na pressão sanguínea. Estes são denominados vasodilatadores diretos. Uma resposta de impedância negativa para células do músculo liso vascular A10 indica que um composto de teste é um vasodilatador direto (Figura 11).

[0198] O sistema xCELLigence SP (Roche) foi também usado para medir mudanças na impedância celular (índice celular) após o tratamento de células endoteliais aórticas de bovino (European Collection of Cell Cultures) com composto de teste. O método empregue é o mesmo para as células embrionárias do músculo liso vascular A10 descritas acima mas com o meio de cultura de células suplementado com soro de bovino fetal a 15 % em vez de 10 %.

[0199] Os compostos podem interagir com células endoteliais vasculares causando a liberação de substâncias tais como óxido nítrico e fator hiperpolarizante derivado do endotélio, que por seu turno atuam nas células do músculo liso vascular causando vasodilatação e diminuindo a pressão reduzida. Tais compostos são denominados vasodilatadores indiretos. Uma resposta de impedância negativa para células endoteliais aórticas de bovino indica que um composto de teste é um vasodilatador indireto (Figura 12).

EXEMPLO 22 – RASTREIO IN VIVO

ESTUDOS ORAIS

[0200] SHR com catorze semanas de idade (em um regime alimentar com sal a 2,2 %; Glen Forrest Stockfeeders) foram aleatoriamente atribuídos a controle de tempo zero, tratamento com composto de teste (100 ou 500 pmol/kg/min) na

solução de bebida ou solução de bebida de controle (etanol a 5 % em água destilada desionizada (n=5 em cada grupo)). Os ratos atribuídos ao grupo de controle de tempo zero foram anestesiados e seu coração e rins foram coletados enquanto os ratos atribuídos ao controle e tratamento com composto de teste foram pesados duas vezes semanalmente e sua toma de solução de bebida foi monitorizada para permitir ajuste da concentração de composto de teste na solução de bebida para manter uma dose constante ao longo dos períodos de estudo de 4 semanas. A pressão sanguínea foi medida duas vezes semanalmente por plethysmografia de cauda (PowerLab, ADInstruments, Castle Hill, NSW, Austrália). Após 4 semanas, os ratos foram anestesiados, e seu coração e rins coletados para quantificação da fibrose.

QUANTIFICAÇÃO DA FIBROSE

[0201] Para quantificar a fibrose nos tecidos, pedaços de tecido com espessura \leq 3 mm foram fixos em formalina tamponada a 10 % durante 24 horas, processados e embebidos em parafina. Seções transversais de três microns foram coradas usando coloração tricrômica de Masson. Um mínimo de 20 campos aleatórios com ampliação x20 de seções transversais (5 em cada um de 2 níveis) foi digitalizado e o grau de fibrose determinado como uma percentagem de área de campo de cada imagem digitalizada usando Image-Pro Plus V.7 (Media Cybernetics, Bethesda, MD, EUA), depois foi calculada a média para se determinar o nível de fibrose para tecido para cada rato.

RESULTADOS

[0202] Os resultados da pressão sanguínea sistólica média observada para animais em regime alimentar

com sal a 2,2 % após tratamento de 4 semanas com 100 e 500 pmol/kg/min de T1, T2, T20, T31, T48 ou T70 oralmente mostrou pressão sanguínea diminuída em comparação com controles (Figura 13). A pressão sanguínea diastólica média foi também diminuída em comparação com controles para T1, T2, T31 e T70.

[0203] Os resultados da pressão sanguínea sistólica média para T1, T2, T20, T31, T48 e T70 foram comparados com os índices celulares normalizados pela linha de base dos compostos em células do músculo liso vascular A10 (Figura 14) e nas células endoteliais aórticas de bovino (Figura 15) e mostraram uma correlação entre os resultados *in vivo* e *in vitro*.

[0204] A fibrose no coração após tratamento de 4 semanas com 500 pmol/kg/min de T1, T2, T20, T31, T48 ou T70 oralmente em SHR com 18 semanas de idade em regime alimentar com sal a 2,2 % é diminuída em comparação com controles (Figura 16).

[0205] A fibrose no rim após tratamento de 4 semanas com 500 pmol/kg/min de T1, T2, T20, T31, T48 ou T70 oralmente em SHR com 18 semanas de idade em regime alimentar com sal a 2,2 % é diminuída em comparação com controles (Figura 17).

[0206] Os índices celulares normalizados pela linha de base de T1, T2, T20, T31, T48 e T70 em células endoteliais aórticas de bovino foram comparados com os resultados de fibrose miocárdica (Figura 18) e resultados de fibrose renal (Figura 19) para os compostos e mostraram uma correlação entre os resultados *in vivo* e *in vitro*.

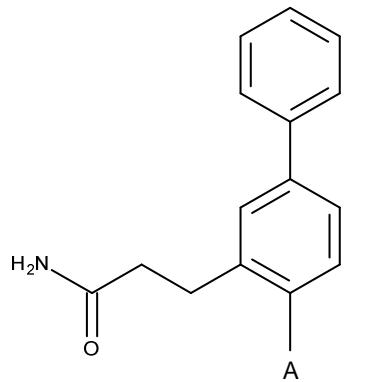
[0207] As seções histológicas dos corações (Figura 20) de ratos de controle (A) ou ratos tratados

durante quatro semanas com 500 pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) ou T31 (e) em regime alimentar com sal a 2,2 % mostraram que o controle tem fibrose extensa (ver setas) aparecendo como uma banda de cinzento claro no quadrante inferior direito se estendendo diagonalmente para cima e para forma rodeando o grande vaso sanguíneo bem como numerosas fibras musculares com quantidades mais pequenas presentes ao longo da micrografia (as fibras musculares aparecem como áreas cinzentas mais escuras discretas). Nas seções de ratos tratados com T1, T2, T20 e T31 nenhuma áreas discretas de fibrose estão presentes, as fibras musculares aparecem em corte transversal como tons variáveis de cinzento escuro.

[0208] As seções histológicas dos rins (Figura 21) de ratos de controle (A) ou ratos tratados durante quatro semanas com 500 pmol/kg/min de T1 (B), T2 (C), T20 (D) ou T31 (e) em regime alimentar com sal a 2,2 % mostraram que o controle tem fibrose extensa aparecendo como bandas espessas de cinzento mais claro rodeando completamente todos os túbulos enquanto no centro 2 túbulos foram obliterados (setas). Nas seções de ratos tratados com T1, T2, T20 e T31, a fibrose foi reduzida até bandas finas rodeando incompletamente alguns dos mas não todos os túbulos.

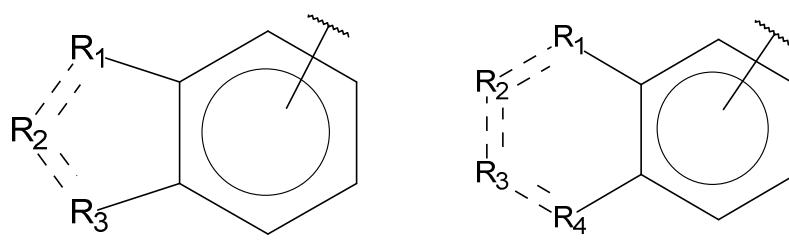
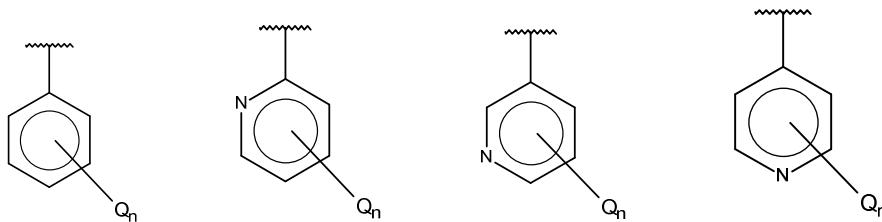
REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por ser de fórmula



em que:

A é selecionado a partir do grupo consistindo em:



e

Q é independentemente selecionado de halo, alquila, hidroxi, amino e amino substituído;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

R₁, R₃ e R₄ são independentemente C, CH, CH₂, O, N, NH ou S, eR₂ é C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ ou C=O, ou um seu estereoisômero ou sal farmaceuticamente

aceitável deste,

em que, quando n é 1, Q não pode ser hidroxi.

2. COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Q ser halo selecionado do grupo consistindo em F, Cl, Br e I.

3. COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Q ser amino substituído da fórmula -NHW e em que:

W é selecionado de -CN, -SO₂(X)_aY e -CO(X)_aY,

a é 0 ou 1,

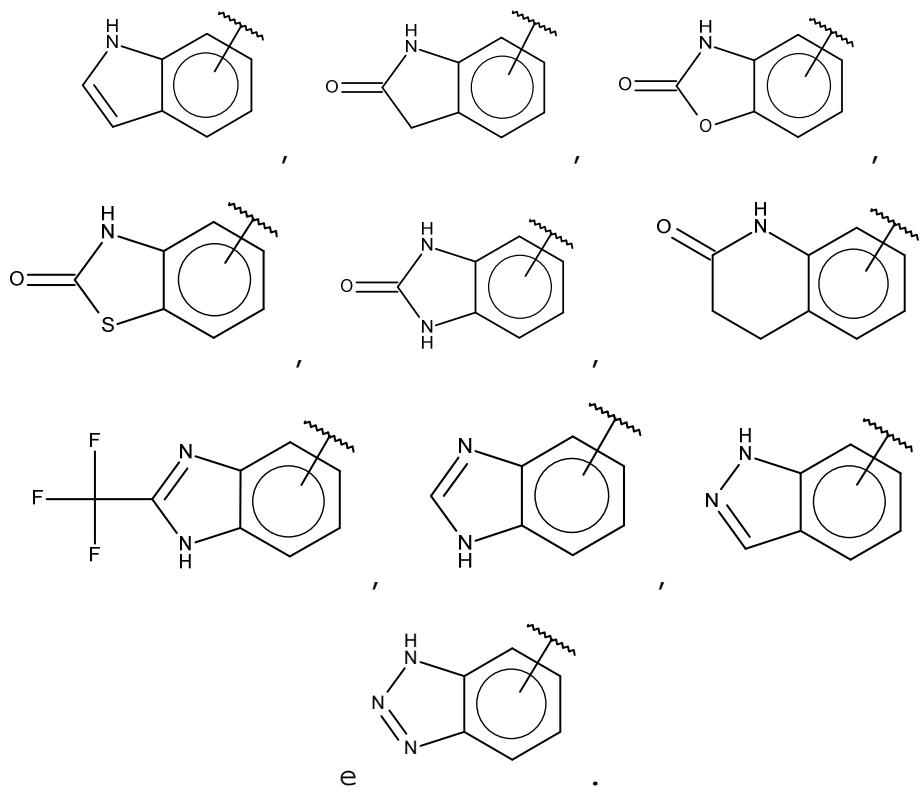
X é selecionado de -NH- e -O-, e

Y é selecionado de -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH e -CH₂CH₂OH.

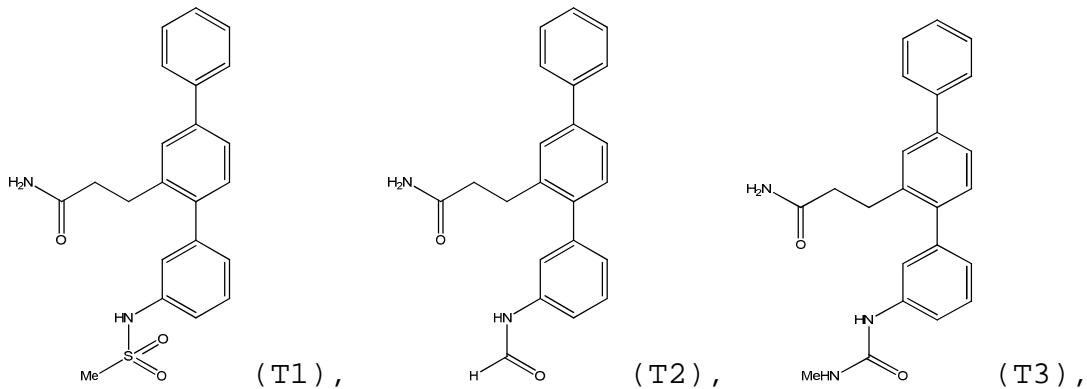
4. COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por Q ser amino substituído selecionado do grupo consistindo em -NHSO₂CH₃, -NHCOH, -NHCONHCH₃, -NHCONHCH₂CH₃, -NHSO₂NHCH₃, -NHSO₂NHCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHCOOCH₃, -NHCOOCH₂CH₂OH, -NHCONH₂ e -NHCN.

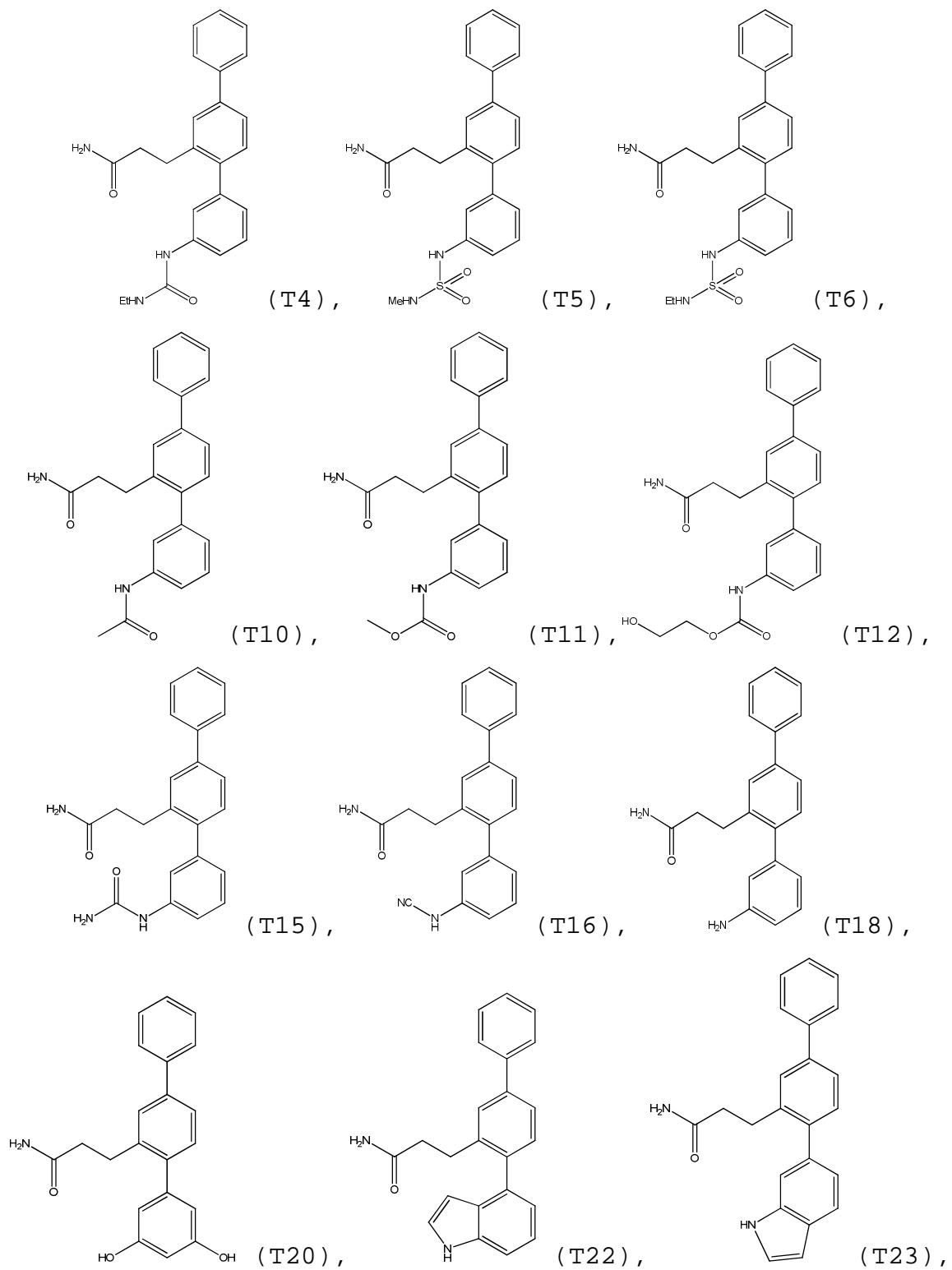
5. COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Q ser alquila selecionada do grupo consistindo em metila, etila, propila, butila e pentila.

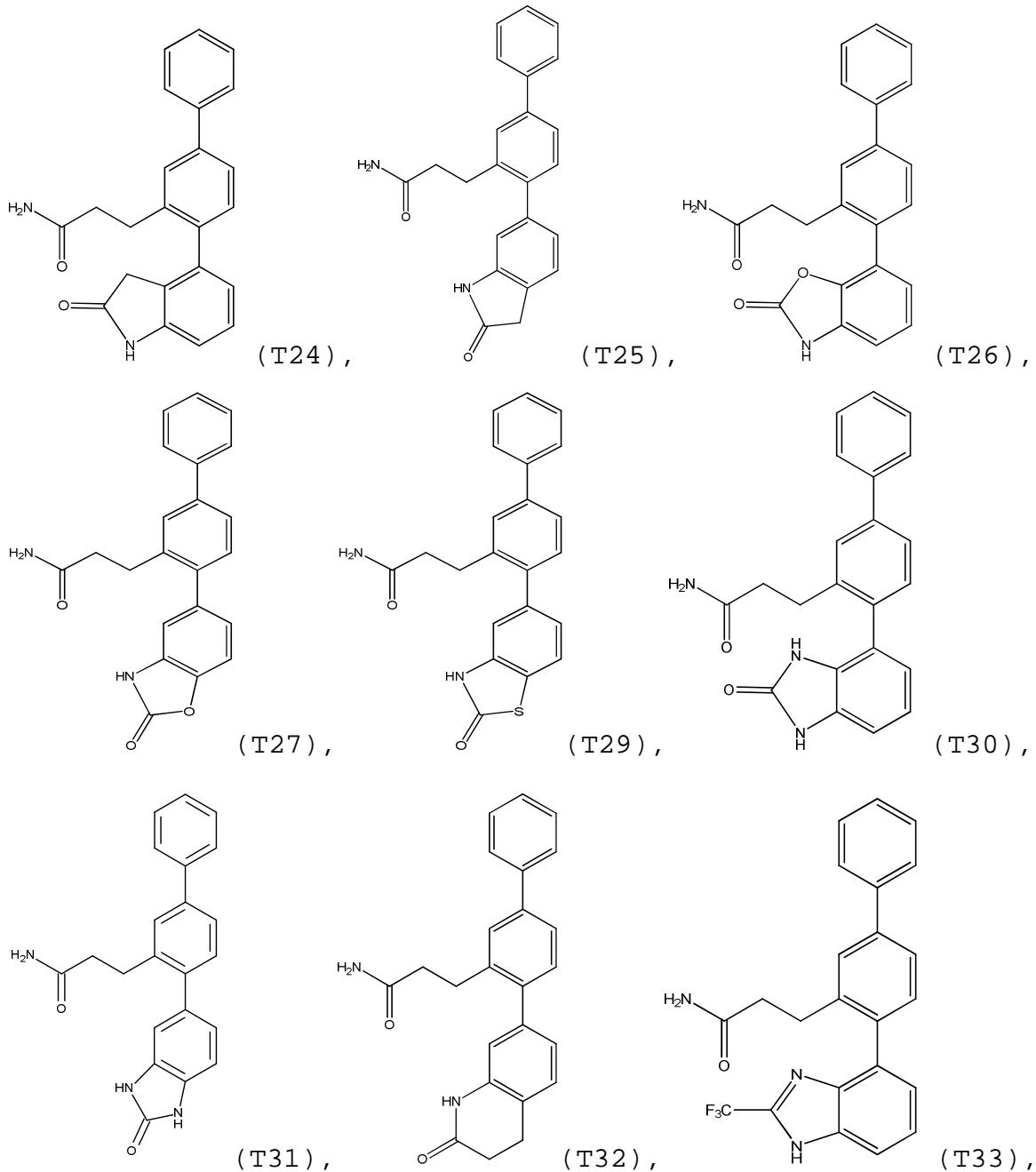
6. COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por A ser selecionado de:

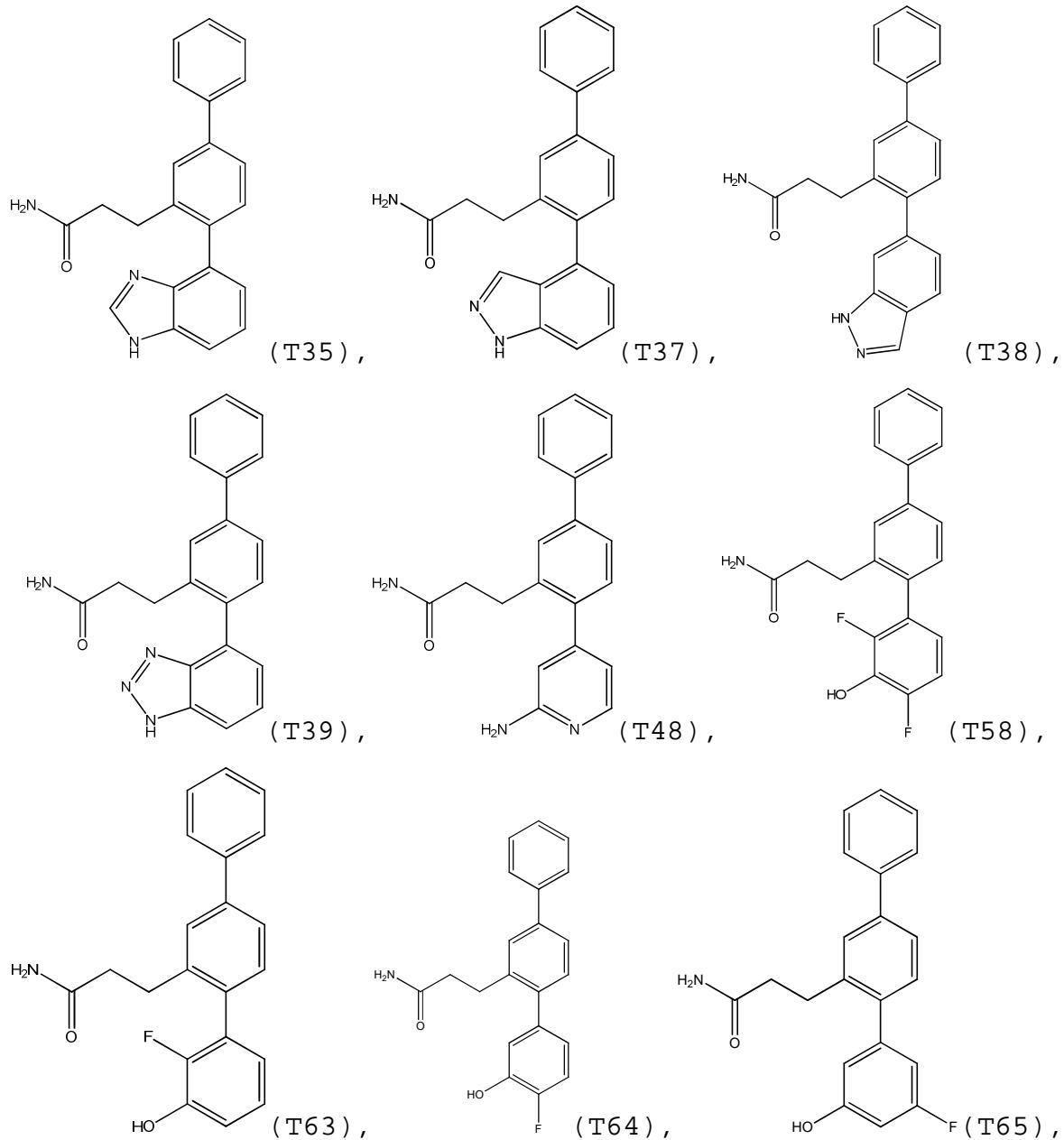


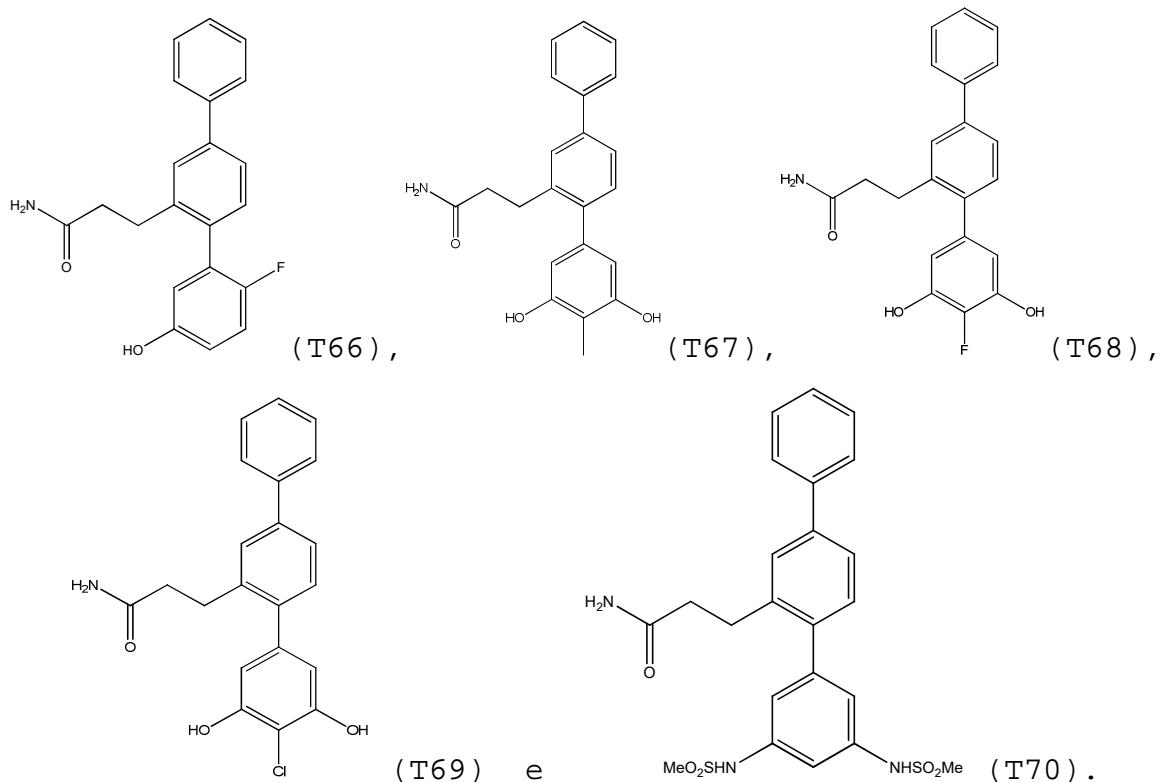
7. COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo composto ser selecionado do grupo consistindo em:











8. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

9. USO DE UM COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de hipertensão ou pré-hipertensão.

10. USO DE UM COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento profilático de fibrose.

11. USO DE UM COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de fibrose.

12. USO DE UM COMPORTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de hipertensão e fibrose.

13. USO DE UM COMPOSTO, ou um estereoisômero ou sal farmaceuticamente aceitável deste, conforme definido em uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de pré-hipertensão e fibrose.

14. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pela fibrose ser fibrose do miocárdio e fibrose do rim.

15. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 13, caracterizado pela fibrose ser fibrose do rim.

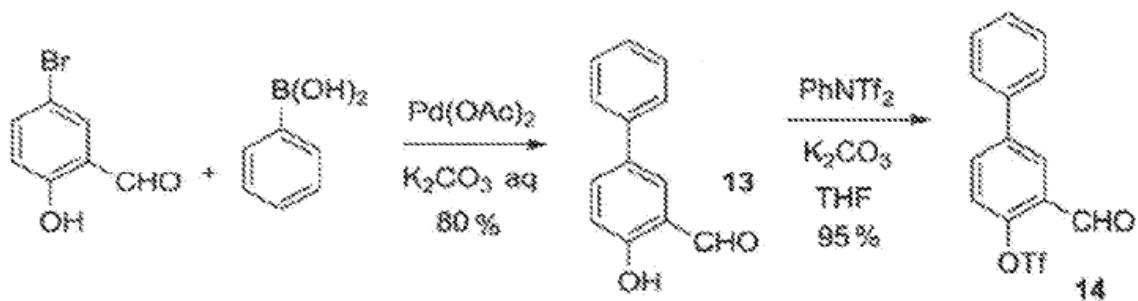


Figura 1

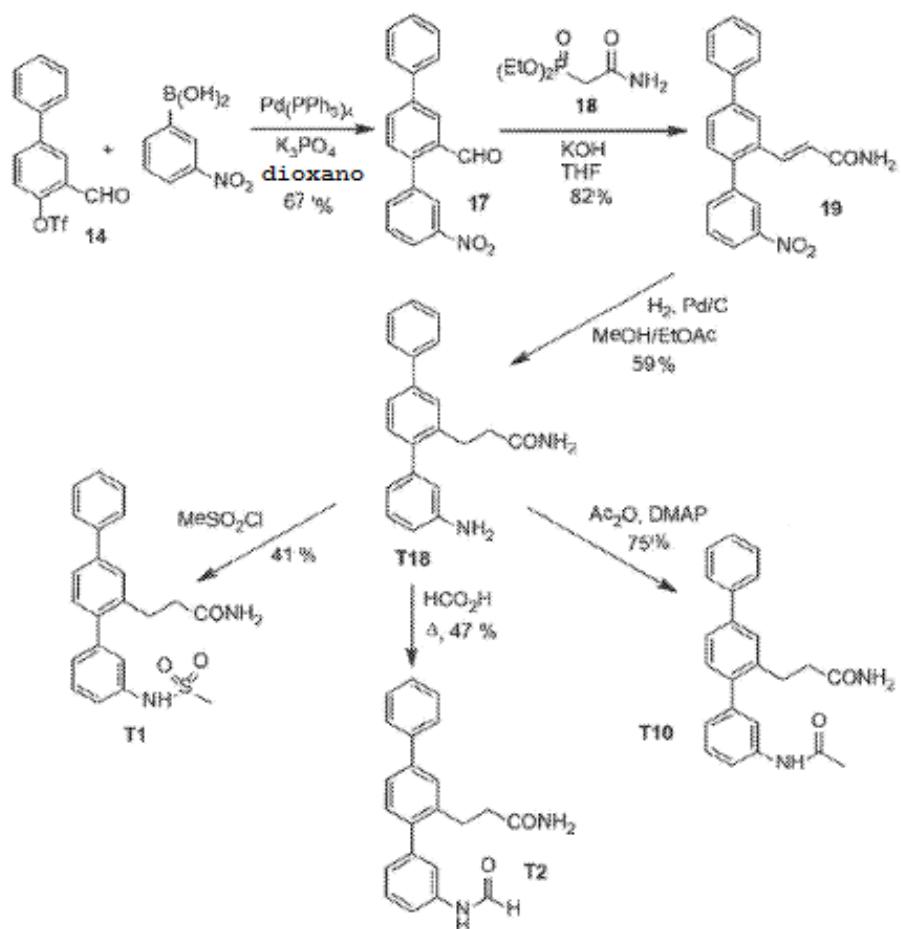
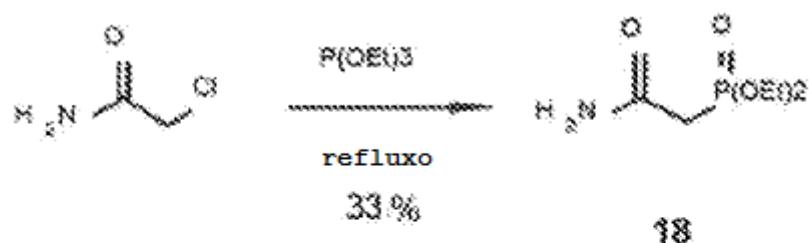
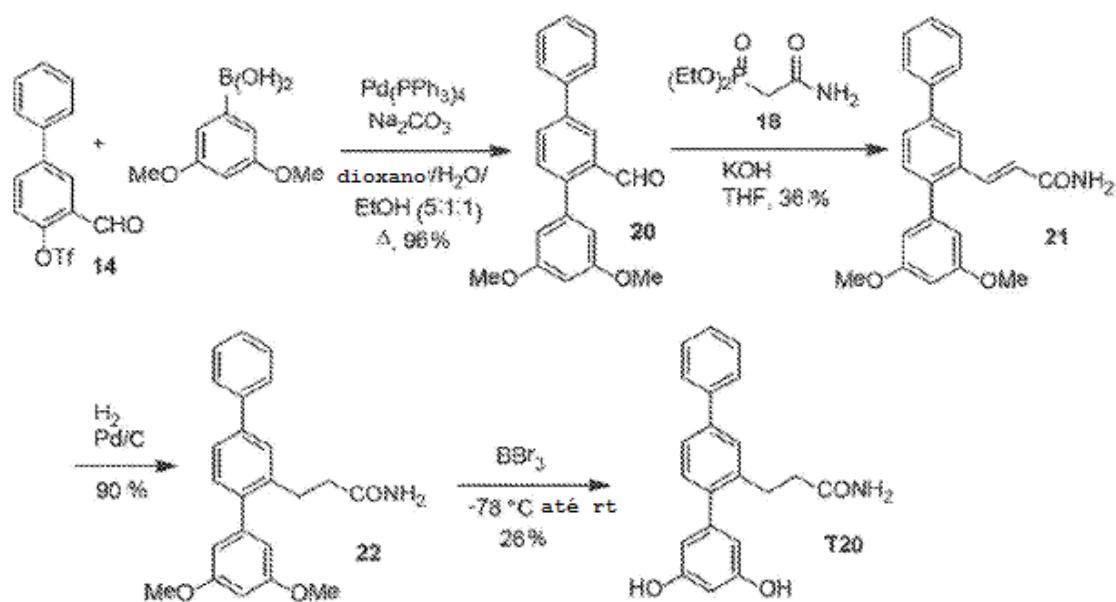


Figura 2

**Figura 3****Figura 4**

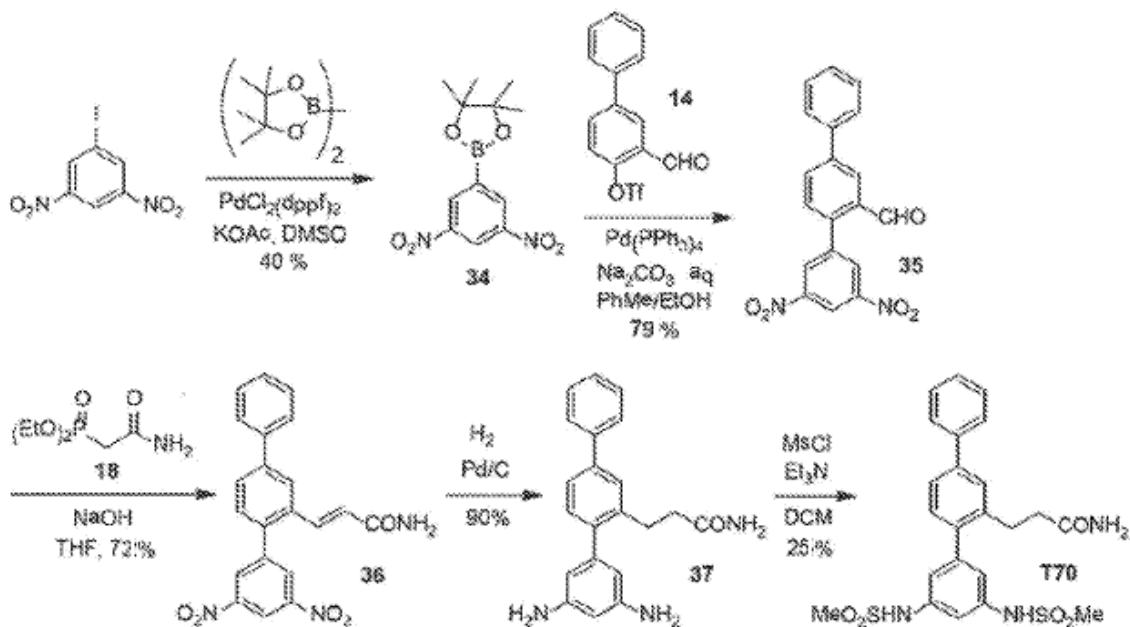


Figura 5

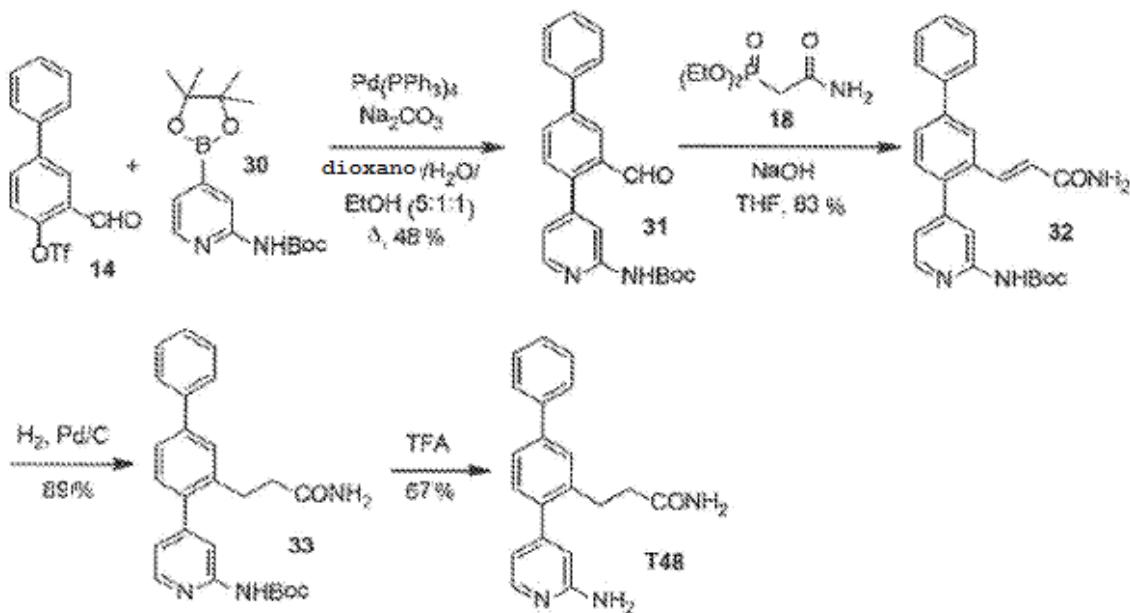


Figura 6

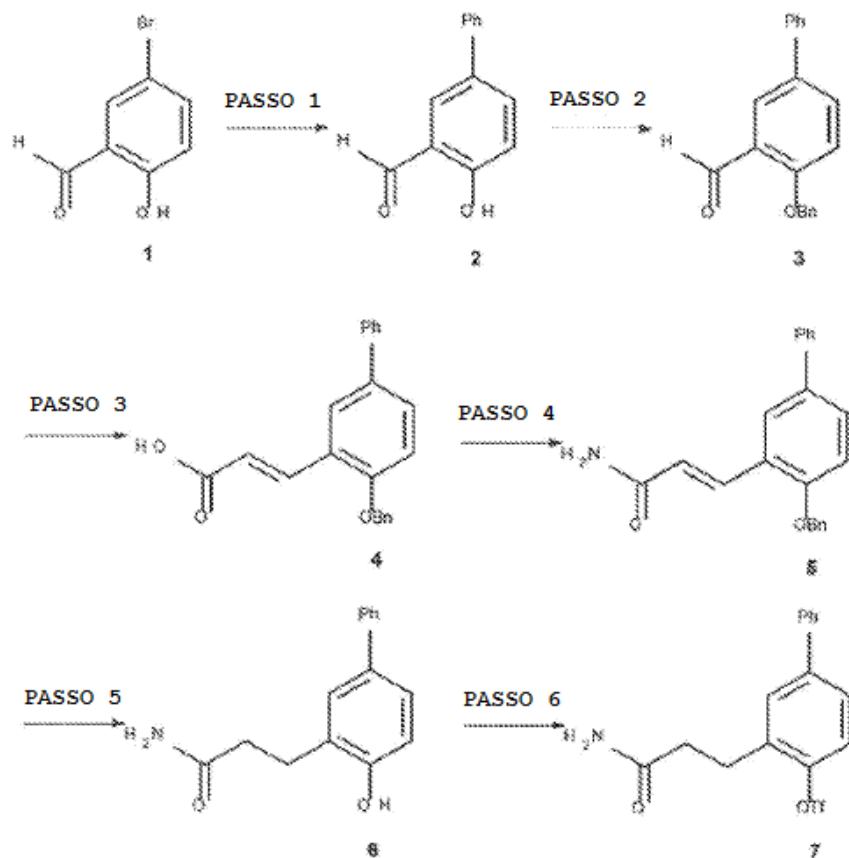


Figura 7

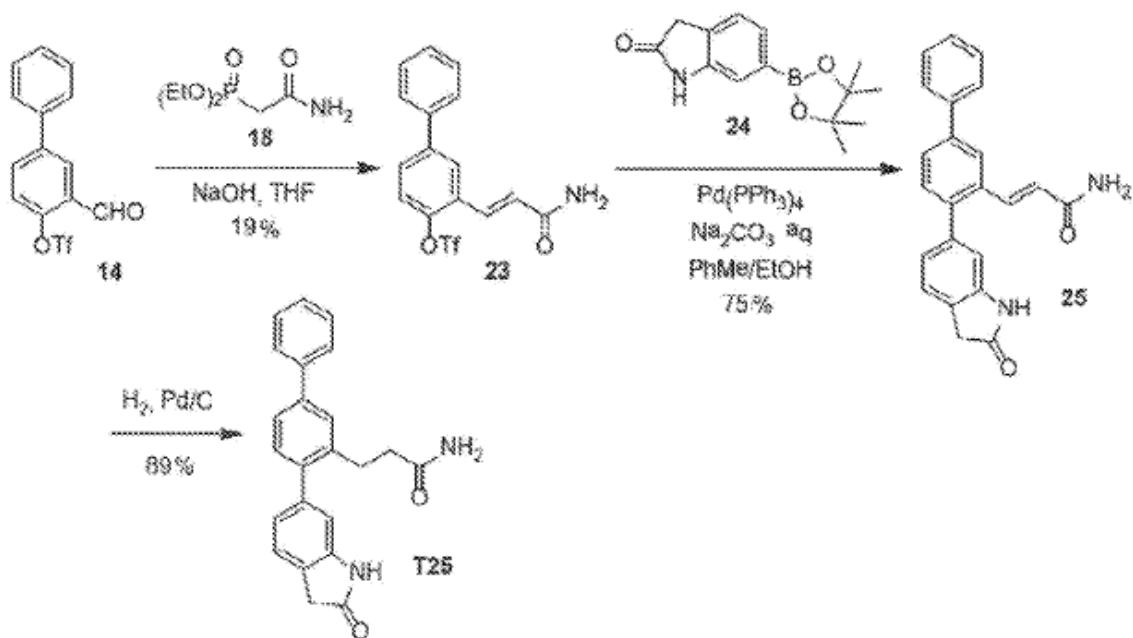


Figura 8

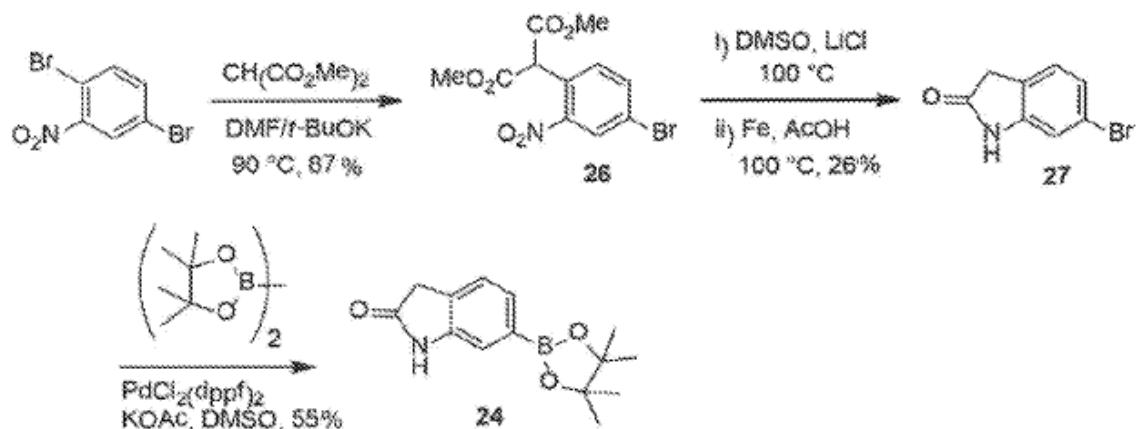


Figura 9

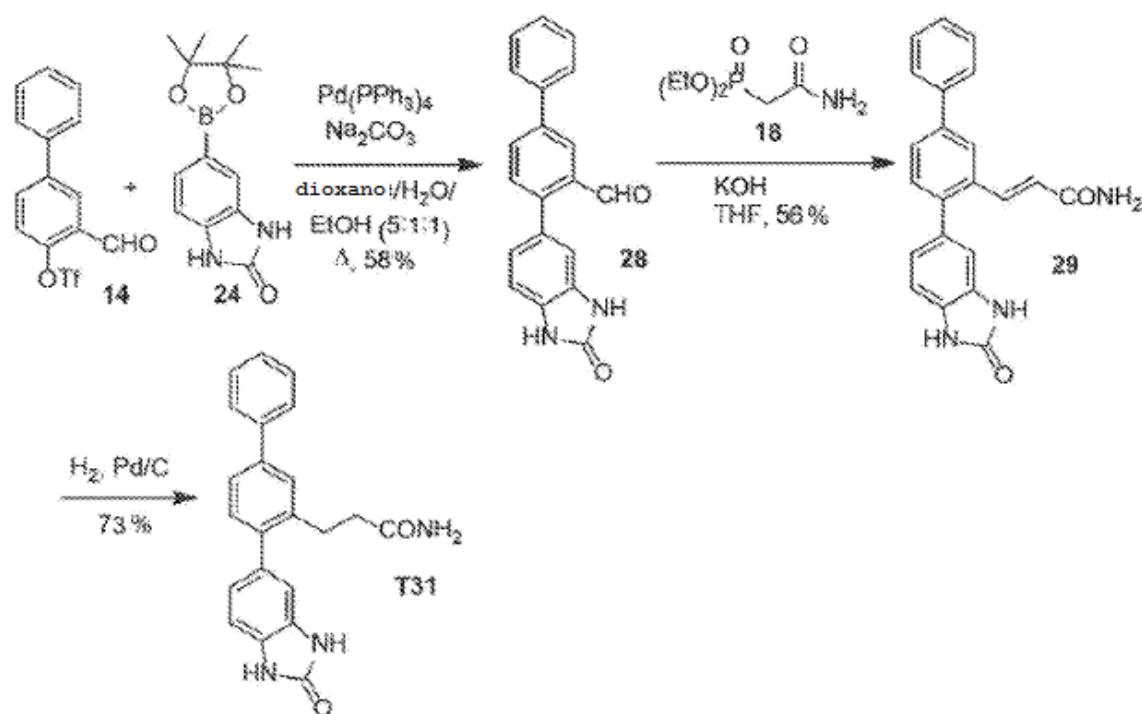


Figura 10

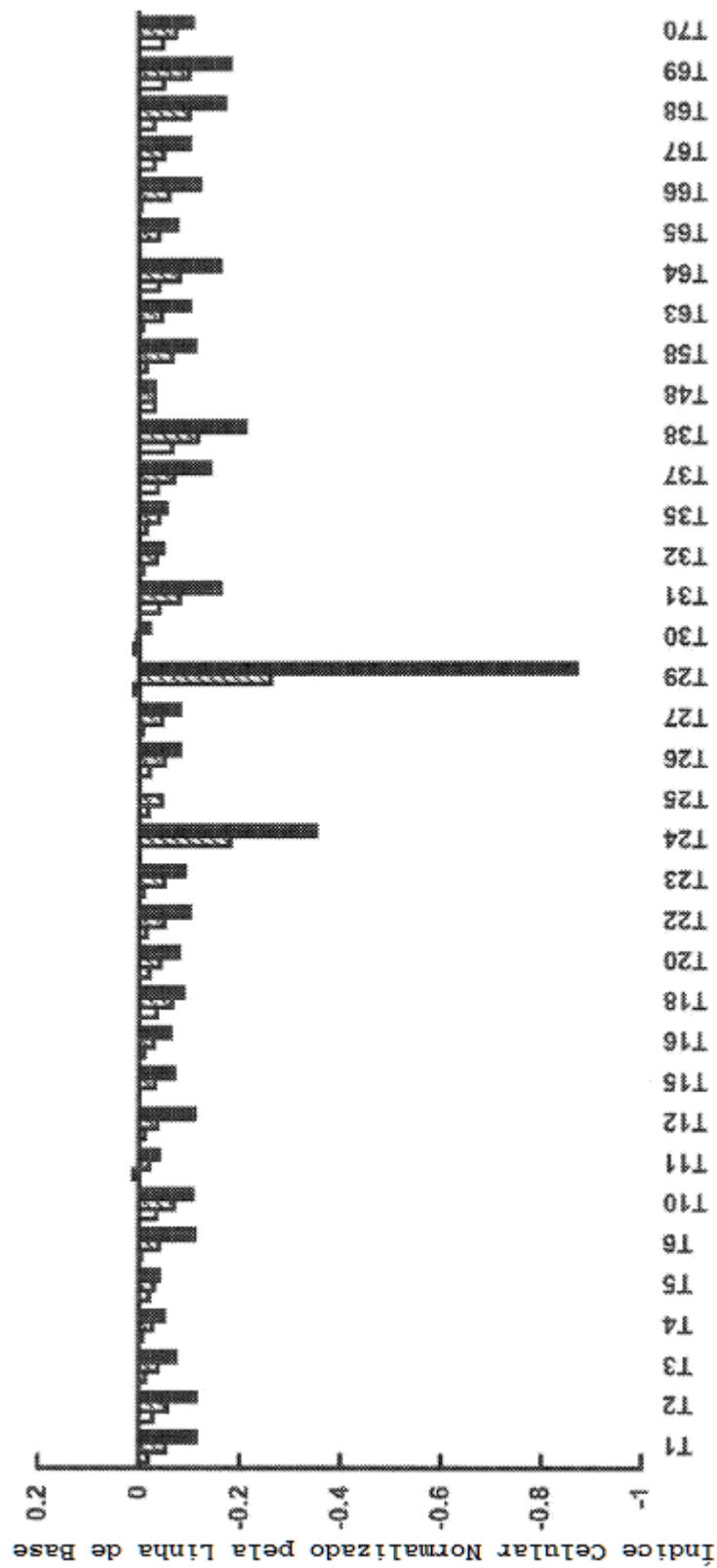
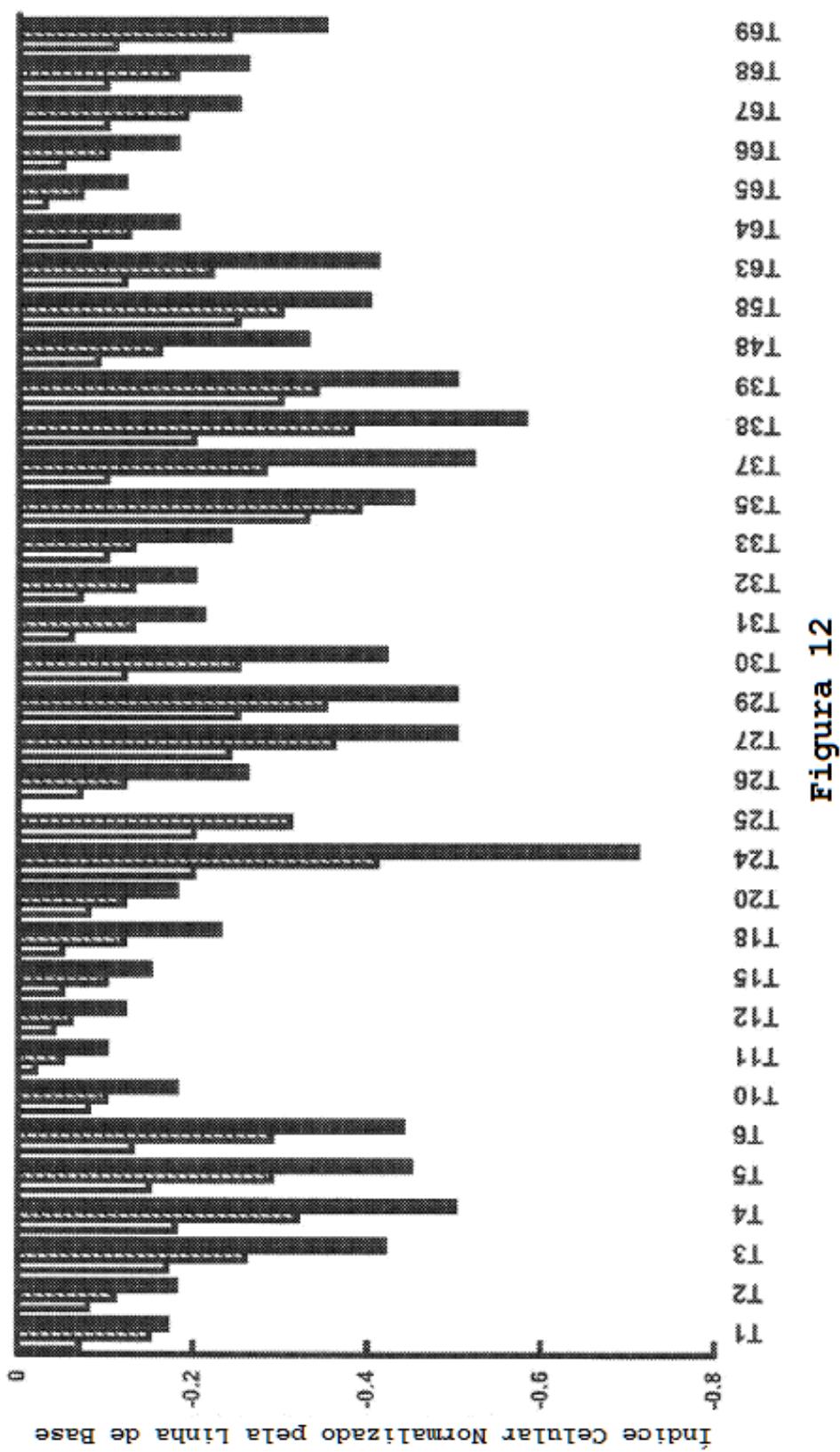


Figura 11



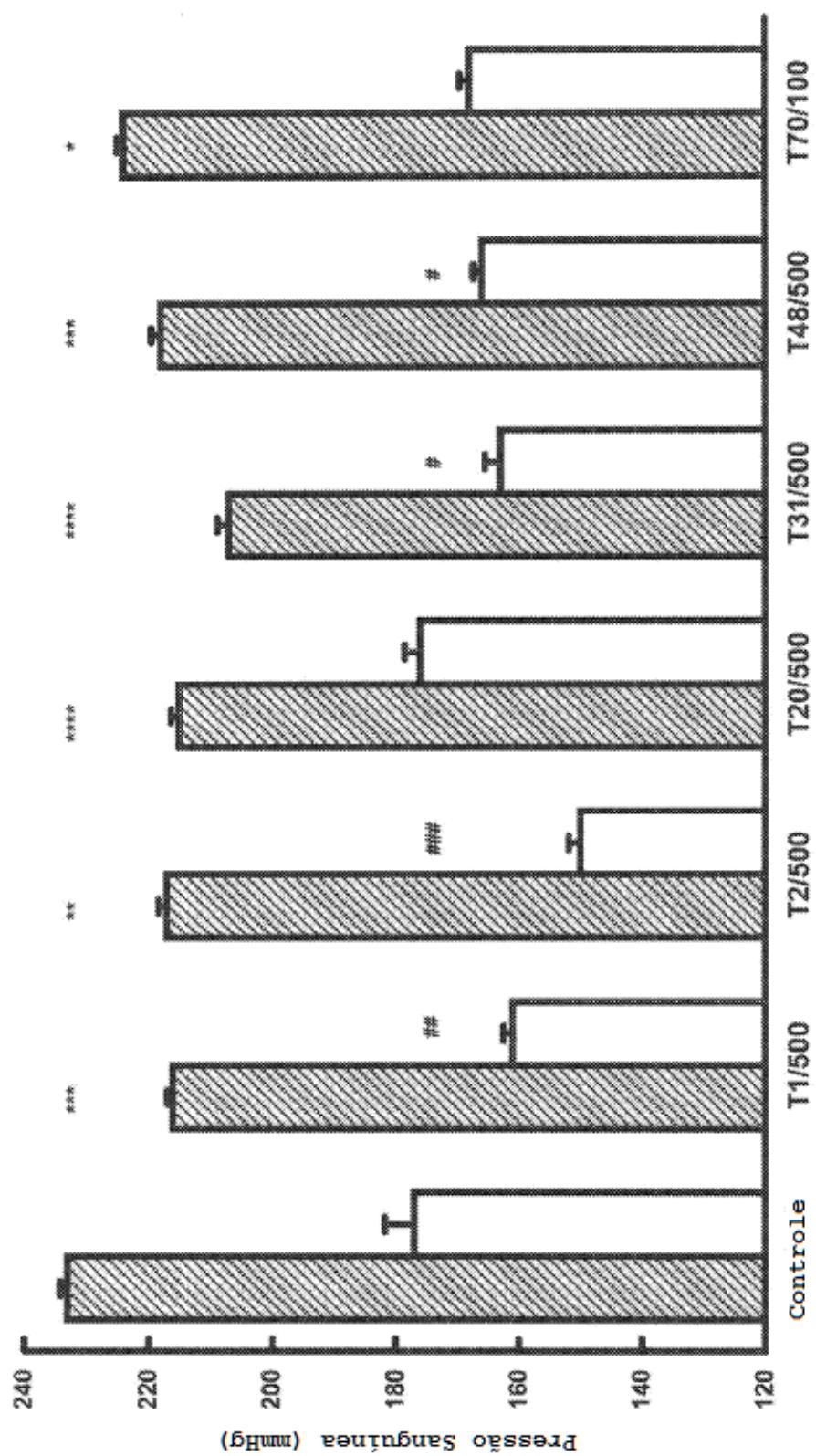


Figura 13

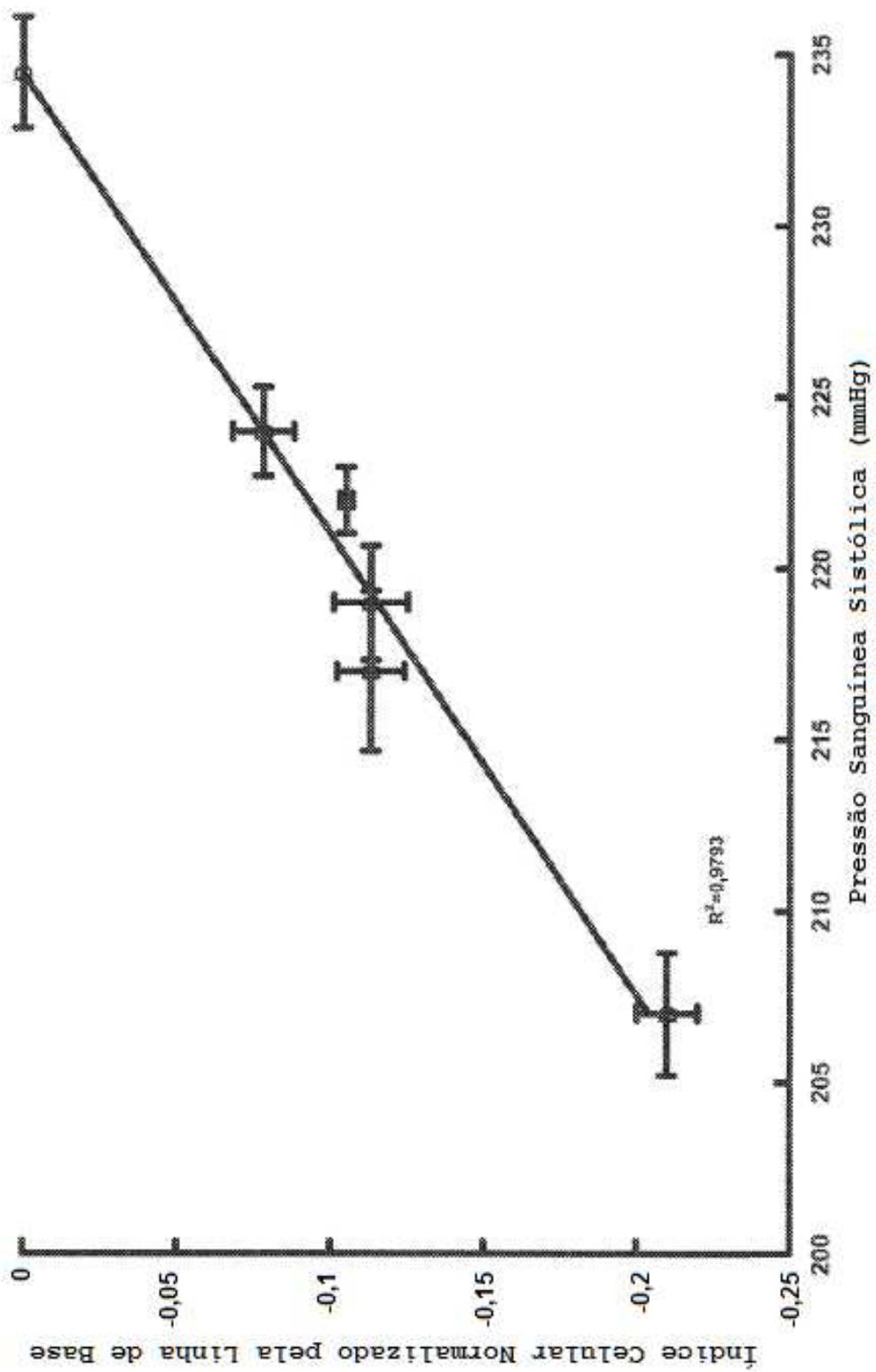


Figura 14

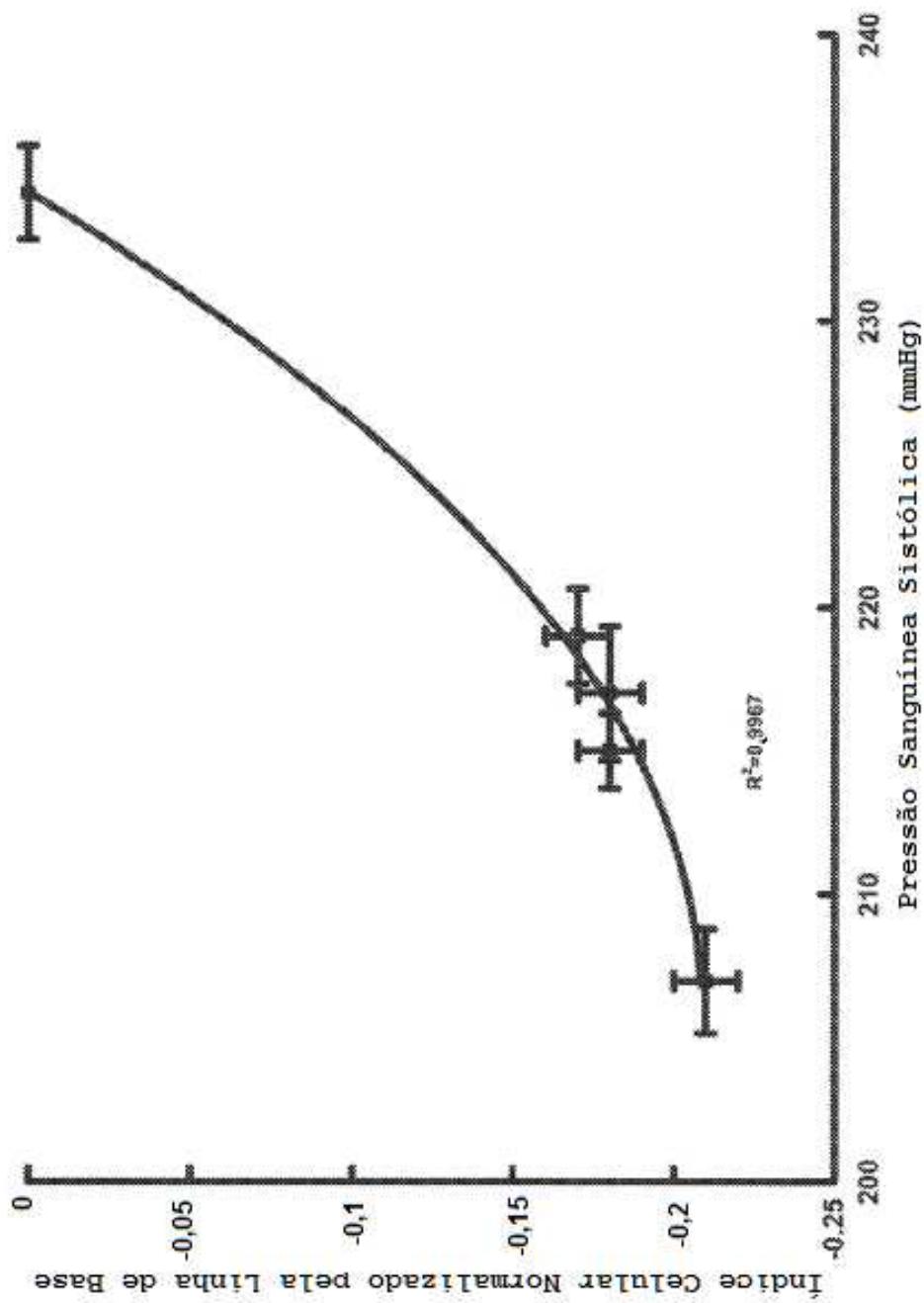


Figura 15

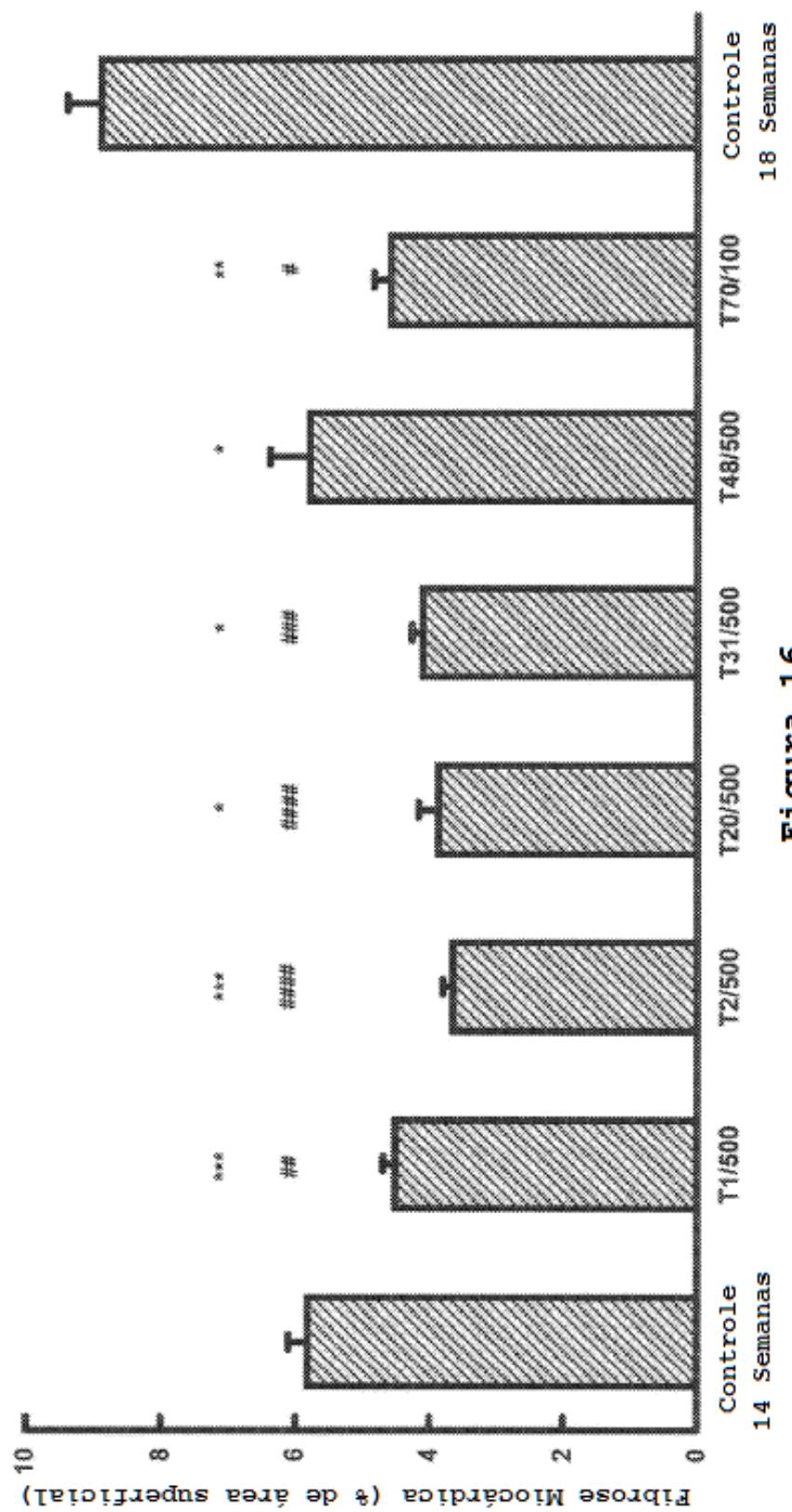


Figura 16

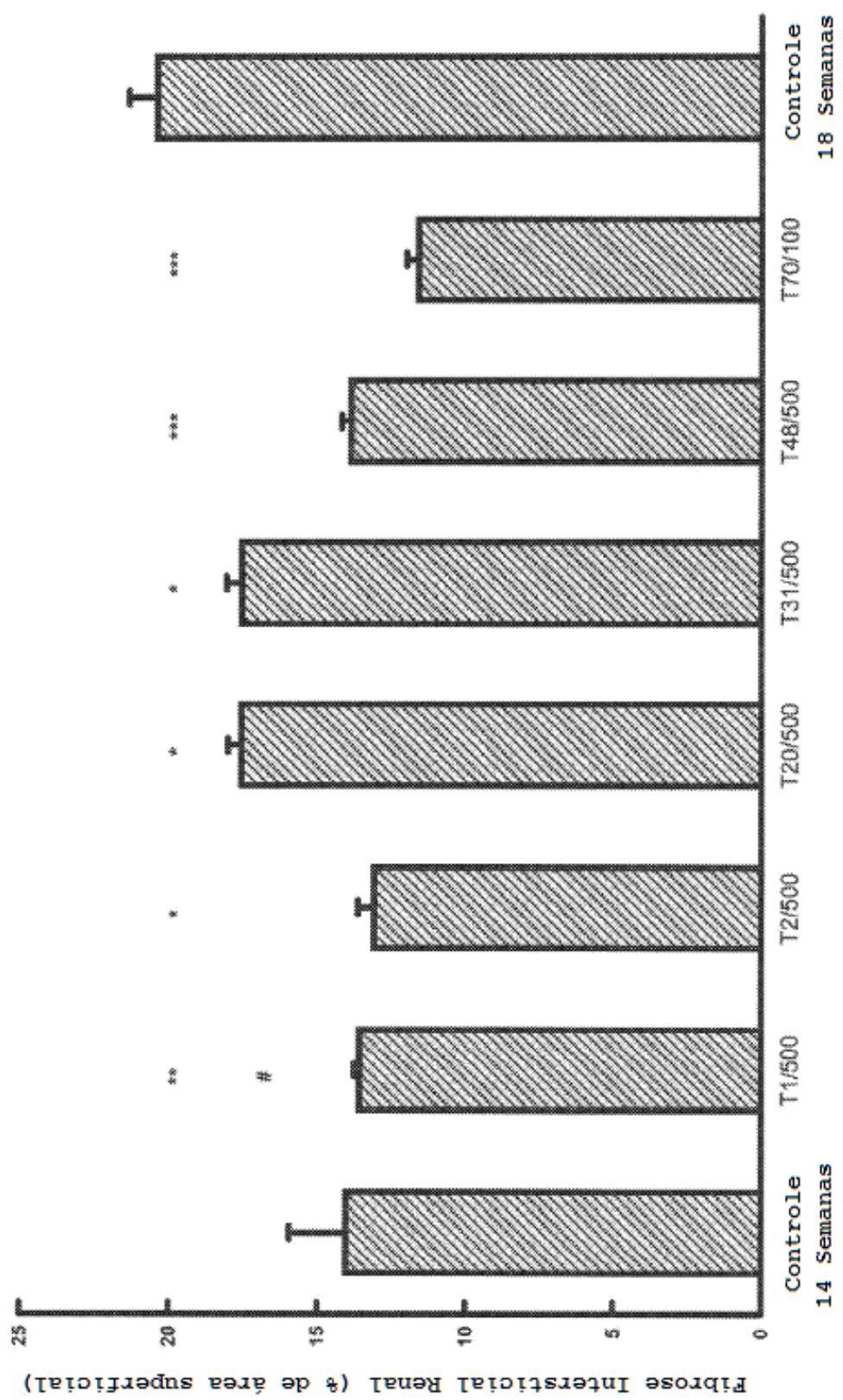


Figura 17

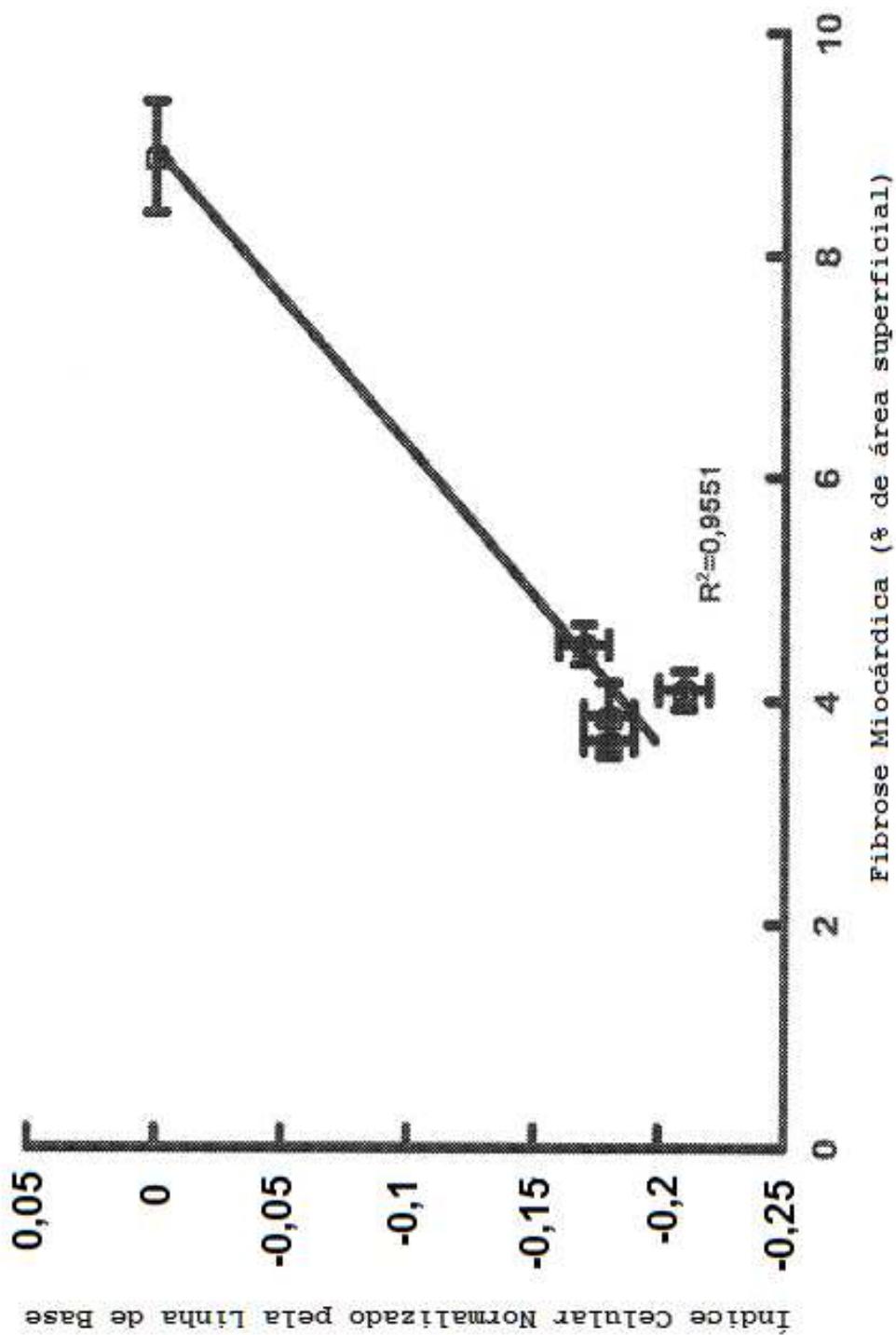


Figura 18

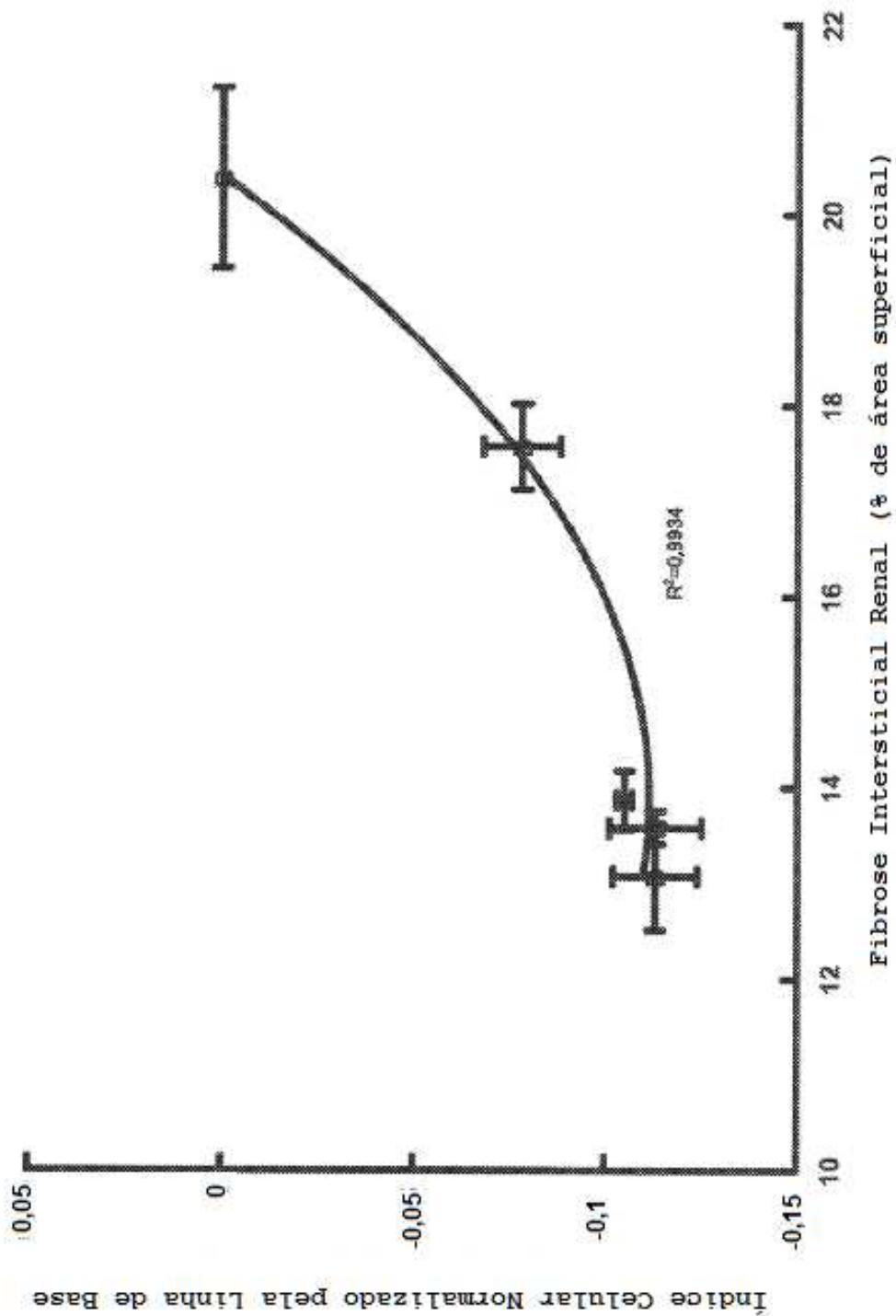


Figura 19

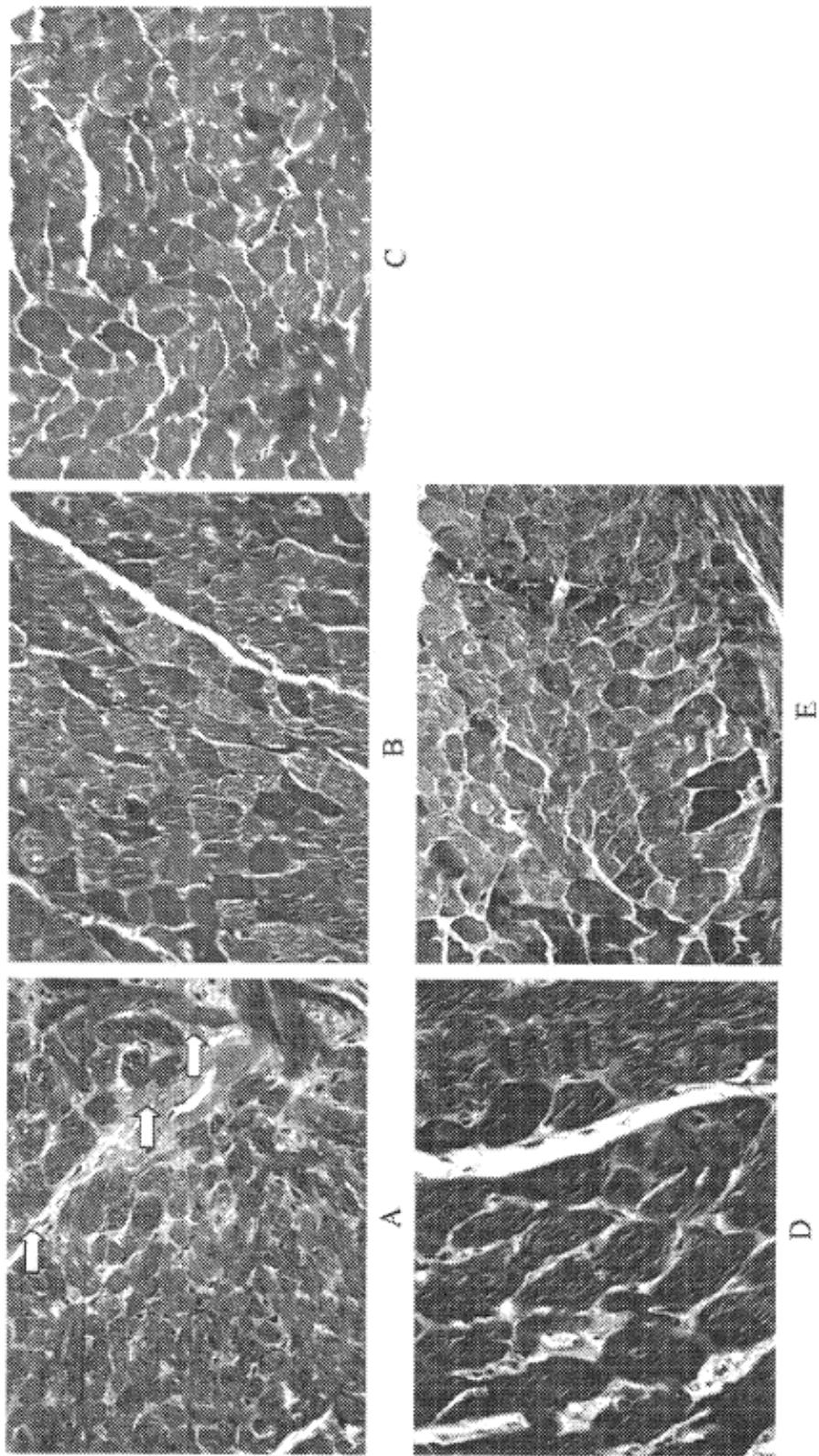


Figura 20

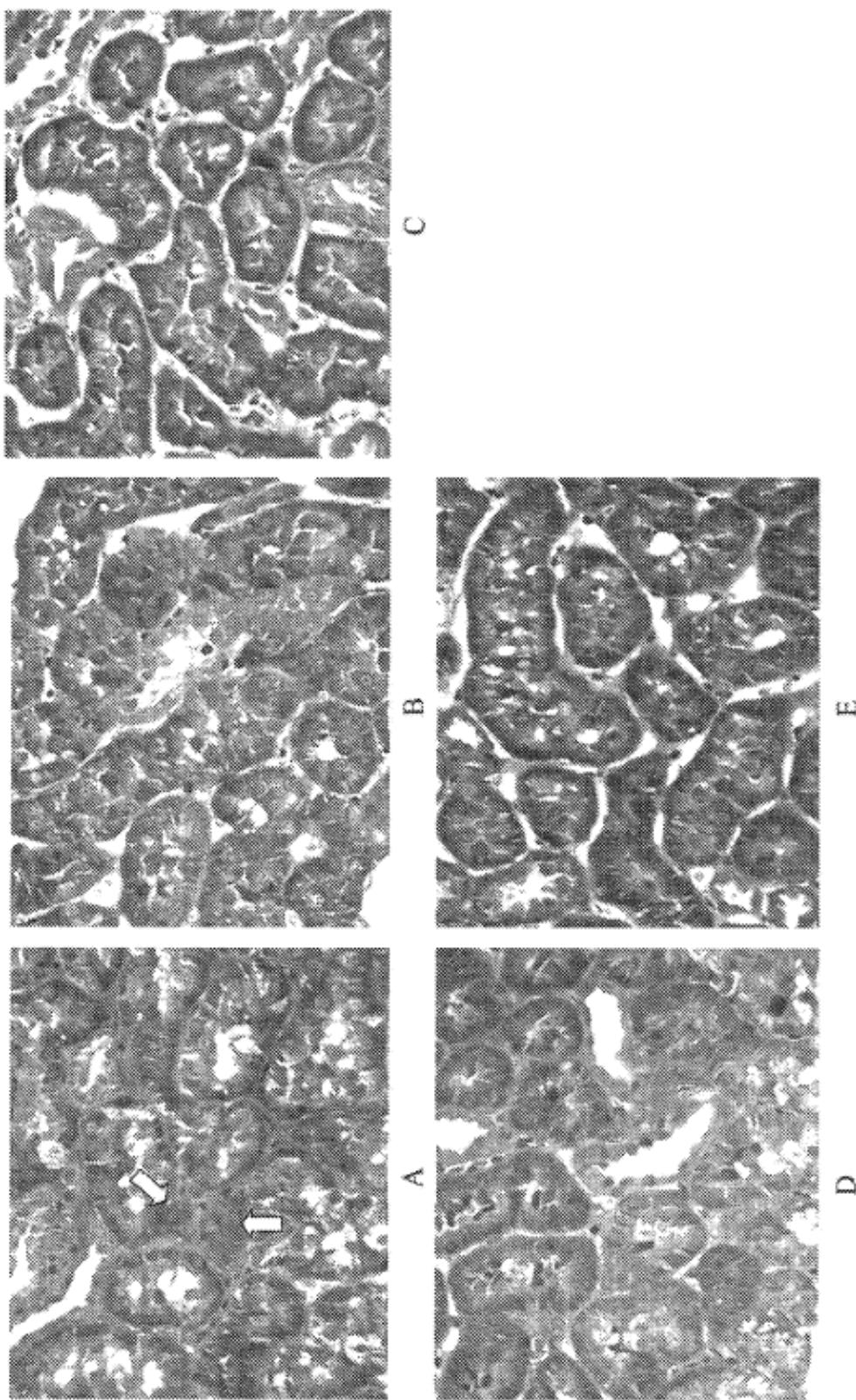


Figura 21