



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

(21) **PI0708567-2 A2**

(22) Data de Depósito: 07/03/2007
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/12 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE E SEU USO**

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2006 IB PCT/IB06/050724

(73) Titular(es): Actelion Pharmaceuticals LTD

(72) Inventor(es): Corinna Grisostomi, Daniel Bur, Lubos Remen, Olivier Bezencon, Olivier Corminboeuf, Sylvia Richard-Bildstein, Thomas Weller

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007050758 de 07/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/102127 de 13/09/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE E SEU USO A invenção refere-se a novos derivados de amina e ao seu uso como ingredientes ativos na preparação de composições farmacêuticas. A invenção também tem a ver com aspectos relacionados que incluem processos para a preparação dos compostos, composições farmacêuticas que contêm um ou mais de tais compostos e especialmente ao seu uso como inibidores de renina.



PI0708567-2

1/69

COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDE

E SEU USO

A invenção refere-se a novos compostos da fórmula (I). A invenção também tem a ver com aspectos relacionados, incluindo processos para a preparação dos compostos, composições farmacêuticas que contêm um ou mais compostos da fórmula (I) e especialmente ao seu uso como inibidores de renina em eventos cardiovasculares e insuficiência renal.

No sistema renina-angiotensina (RAS), a angiotensina II biologicamente ativa (Ang II) é gerada por um mecanismo de duas etapas. A renina de enzima altamente específica cliva angiotensinogênio para angiotensina I (Ang I), a qual então é ainda processada para Ang II pela enzima conversora de angiotensina (ACE) menos específica. É sabido que a Ang II trabalha em pelo menos dois subtipos receptores que são chamados de AT₁ e AT₂. Enquanto a AT₁ parece transmitir a maior parte das funções de Ang II conhecidas, ainda se desconhece a função da AT₂.

A modulação do RAS representa um importante avanço no tratamento de enfermidades cardiovasculares. Os inibidores de ACE e bloqueadores de AT₁ têm sido aceitos para tratar hipertensão (Waeber B. *et al.*, "The renina-angiotensin system: role in experimental and human hypertension", in Birkenhager W. H., Reid J. L. (eds): *Hypertension*, Amsterdam, Elsevier Science Publishing Co, 1986, 489-519; Weber M. A., *Am. J. Hyper-*

tens., **1992**, 5, 247S). Além disso, os inibidores de ACE são usados para proteção renal (Rosenberg M. E. et al., *Kidney International*, **1994**, 45, 403; Breyer J. A. et al., *Kidney International*, **1994**, 45, S156), na prevenção de deficiência cardíaca congestiva (Vaughan D. E. et al., *Cardiovasc. Res.*, **1994**, 28, 159; Fouad-Tarazi F. et al., *Am. J. Med.*, **1988**, 84 (Suppl. 3A), 83) e infarto do miocárdio (Pfeffer M. A. et al., *N. Engl. J. Med.*, **1992**, 327, 669).

10 O fundamento lógico para desenvolver inibidores de renina é a especificidade da renina (Kleiner H. D., *Cardiovasc. Drugs*, **1995**, 9, 645). O único substrato conhecido para renina é o angiotensinogênio, que pode ser processado (sob condições fisiológicas) pela renina. Em contraste, o ACE também pode clivar bradiquinina além de Ang I, e pode ser contornada por quimase, uma protease de serina (Husain A., *J. Hypertens.*, **1993**, 11, 1155). Em pacientes a inibição de ACE conduz deste modo ao acúmulo de bradiquinina causando 15 tosse (5-20%) e potencialmente edema angioneurótico com perigo de vida (0,1-0,2%) (Israili Z. H. et al., *Annals de Internal Medicine*, **1992**, 117, 234). Os inibidores de ACE não inibem a quimase. Portanto, a formação de Ang II é ainda possível em pacientes tratados com inibidores de ACE. Por outro lado, o bloqueio do receptor de AT₁ (por exemplo, por losartan) expõe demasiadamente 25 outros subtipos de receptores AT (por exemplo, AT₂) à Ang II, cuja concentração é significativamente aumenta-

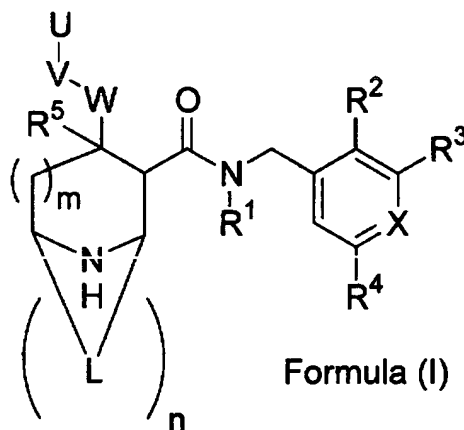
da pelo bloqueio dos receptores de AT₁. Em resumo, espera-se que os inibidores de renina demonstrem um perfil farmacêutico diferente dos inibidores de ACE e bloqueadores de AT₁ com relação à eficácia no bloqueio do RAS e em aspectos de segurança.

Somente experiência clínica limitada (Azizi M. et al., *J. Hypertens.*, **1994**, *12*, 419; Neutel J. M. et al., *Am. Heart*, **1991**, *122*, 1094) foi criada com inibidores de renina decorrente da sua atividade oual insuficiente devida ao seu caráter peptidomimético (Kleinert H. D., *Cardiovasc. Drugs*, **1995**, *9*, 645). O desenvolvimento clínico de vários compostos foi sustado por causa deste problema juntamente com o alto custo de artigos. Somente um composto contendo quatro centros quirais foi introduzido em testes clínicos (Rahuel J. et al., *Chem. Biol.*, **2000**, *7*, 493; Mealy N. E., *Drugs de the Future*, **2001**, *26*, 1139). Desta forma, são requeridos inibidores de renina com boa biodisponibilidade oual e longa duração de ação. Recentemente descreveram-se os primeiros inibidores de renina não-peptídicos que mostram alta atividade *in vitro* (Oefner C. et al., *Chem. Biol.*, **1999**, *6*, 127; Patent Application WO 97/09311; Märki H. P. et al., *Il Farmaco*, **2001**, *56*, 21). Entretanto, desconhece-se o estado de desenvolvimento destes compostos.

A presente invenção refere-se aos inibidores de renina de uma natureza não-peptídica e de baixo peso molecular. Descrevem-se inibidores de renina o-

ralmente ativos da fórmula (I) que são dotados de uma longa duração de ação e que são ativos em indicações além de regularização de pressão sanguínea onde o sistema de renina-quimase tissular pode ser ativado conduzindo a funções locais patofisiologicamente alteradas, tais como remodelagem renal, cardíaca e vascular, aterosclerose, e possivelmente restenose. Desta forma, a presente invenção descreve estes inibidores de renina não-peptídicos da fórmula (I).

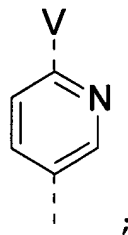
Em particular, a presente invenção refere-se a novos compostos da fórmula (I)



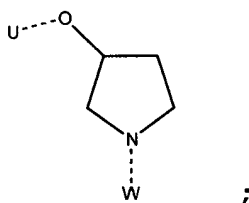
em que

X representa CH, N, ou N^+-O^- ;

W representa um fenil *para*-substituído, um piridinil *para*-substituído ou um tiazolil, tal como especialmente fenil *para*-substituído ou:

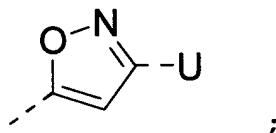


V representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{A}-$, $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-$, $-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{A}-$, $-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{B}-$ (preferred), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{A}-$, $-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{B}-$, $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{B}-$, $-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-$, $-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{B}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{B}-$, ou $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Q}-$ (também preferido), em que Q é ligado ao grupo U da fórmula (I), ou (também preferentemente) V representa um pirrolidinil da fórmula:



U representa aril não-substituído, especialmente fenil; aril mono-, di-, tri- ou tetra-substituído (especialmente fenil mono- di-, tri-, ou tetra-substituído), em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de C_{1-7} -alquila (tal como especialmente metil), $-\text{CF}_3$, halogênio, e hidroxil- C_{1-7} -alquila; ou heteroaril de cinco elementos com dois heteroátomos selecionados independentemente a partir do nitrogênio, oxigênio e enxofre (preferentemente pirazolil ou isoxazolil), em que o dito radical de heteroaril é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de C_{1-7} -alquila, C_{1-7} -alcoxila, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, e halogênio;

Q representa um heteroaril de cinco elementos com dois ou três heteroátomos selecionados independentemente a partir do O e N, preferentemente um isoxazoil, especialmente um isoxazolil que é conectado ao restante da molécula da fórmula (I) como se segue:



L representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^6)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^7)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$;

A e B representam, independentemente um do outro, $-\text{O}-$ ou $-\text{S}-$;

R^1 representa C_{1-7} -alquila ou cicloalquila, preferentemente cicloalquila, tal como especialmente ciclopropila;

R^2 representa halogênio ou C_{1-7} -alquila, preferentemente cloro ou metil;

R^3 representa hidrogênio, halogênio, C_{1-7} -alquila (tal como especialmente metil), C_{1-7} -alcoxila, ou $-\text{CF}_3$;

R^4 representa hidrogênio; C_{1-7} -alquila- $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CH}_2-$; $\text{CF}_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CH}_2-$; $\text{R}'_2\text{N}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CH}_2-$, em que R' é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila (opcionalmente, mas preferentemente substituído por um a três flúores), ciclopropil (opcionalmente substituído por um a três flúores), ciclopropil- C_{1-7} -alquila (opcionalmente, mas preferentemente substituído por um a três flúores), e $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}''$ em que R'' é C_{1-4} -alquila, C_{1-4} -alcoxila, $-\text{CF}_3$,

cicloalquila-C₁₋₇-alquila, em que C₁₋₇-alquila, cicloalquila, e cicloalquila-C₁₋₇-alquila podem ser mono-, di- ou tri-substituídos, em que os substituintes são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, -OCOR¹², -COOR¹², C₁₋₇-alcoxila, ciano, SO₂R¹², -CONR¹²R^{12'}, morfolin-4-il-CO-, ((4-C₁₋₇-alquila)piperazin-1-il)-CO-, -NHC(NH)NH₂, -NR¹⁰R^{10'}, e C₁₋₇-alquila, com a condição de que um átomo de carbono esteja vinculado no máximo a um heteroátomo no caso deste átomo de carbono ser sp³-hibridizado; R¹⁰ e R^{10'} independentemente representam hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila, cicloalquila-C₁₋₇-alquila, hidroxila-C₁₋₇-alquila, -COOR⁸, ou -CONH₂; R¹¹ representa halogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, -CF₃, ou hidrogênio; R¹² e R^{12'} independentemente representam hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₂₋₇-alquenila, cicloalquila, ou cicloalquila-C₁₋₇-alquila, em que C₁₋₇-alquila, cicloalquila, e cicloalquila-C₁₋₇-alquila pode ser substituído por um, dois, ou três halogênios; n representa o inteiro 0 ou 1, especialmente 0; e m representa o inteiro 0 ou 1, especialmente 1, com a condição de que m represente o inteiro 1 se n representar o inteiro 1; e os seus sais.

Os termos gerais usados anteriormente e doravante têm preferentemente, dentro deste relatório, os significados expostos em seguida, a não ser que de

outro modo indicados:

Onde a forma plural é usada para compostos, sais, composições farmacêuticas, enfermidades e assemelhados, ela destina-se a significar igualmente um
5 único composto, sal ou assemelhado.

Qualquer referência a um composto da fórmula (I) deve ser entendida como referindo-se também a sais (especialmente sais farmacêuticamente aceitáveis) de um composto da fórmula (I), tal como apropriado e
10 aconselhável.

O termo C_{1-7} -alquila, isoladamente ou em combinação com outros grupos, significa grupos de cadeia saturada, normal ou ramificada, com um a sete átomos de carbono, preferentemente de um a quatro átomos
15 de carbono, isto é, C_{1-4} -alquila. Exemplos de grupos de C_{1-7} -alquila compreendem metila, etil, n-propila, isopropila, n-butila, iso-butila, sec-butila, tert-butila, pentila, hexila e heptila. Os grupos de metila, etil e isopropila são preferidos, especialmente os grupos de
20 metila e etila.

O termo C_{1-7} -alcoxila, isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um grupo R-O-, em que R é um grupo de C_{1-7} -alquila. Exemplos de grupos de C_{1-7} -alcoxila são metoxila, etoxila, propoxila,
25 iso-propoxila, iso-butoxila, sec-butoxila e tert-butoxila.

O termo hidroxila- C_{1-7} -alquila, isoladamente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um

grupo HO-R-, em que R é a grupo C₁₋₇-alquila. Exemplos de grupos hidroxila-C₁₋₇-alquila são HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂-, HO-CH₂CH₂CH₂- e CH₃CH(OH)-.

O termo halogênio refere-se a flúor, clo-
5 ro, bromo ou iodo, preferentemente flúor, cloro ou bromo. Em uma concretização de maior preferência da invenção o termo halogênio significa flúor ou cloro.

O termo cicloalquila, isoladamente ou em
combinação com outros grupos, significa um sistema de
10 anel de hidrocarboneto cíclico saturado com 3 até 7 átomos de carbono, isto é, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila, preferentemente ciclopropila.

O termo arila, isoladamente ou em combina-
15 ção, refere-se a um grupo fenila, naftila ou indanila, preferentemente a grupo fenila.

O termo sp³-hibridizado refere-se a um átomo de carbono e significa que este átomo de carbono
20 forma quatro ligações para quatro substituintes colocados de uma maneira tetragonal em torno deste átomo de carbono.

A expressão sais farmacologicamente aceitáveis abrange seja os sais com ácidos inorgânicos ou ácidos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido
25 hidroiócido, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido fosforoso, ácido nitroso, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tar-

tárico, ácido fumárico, ácido benzóico, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido palmóico, ácido esteárico, ácido glutâmico, ácido aspártico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etanodissulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido trifluoroacético, e assemelhados, que são não tóxicos para os organismos vivos, ou no caso do composto da fórmula (I) ser de natureza ácida com uma base inorgânica, tal como uma base alcalina ou alcalino-terrosa, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio e assemelhados. Para outros exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis, pode fazer-se referência a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217.

Os compostos da fórmula (I) podem conter átomos de carbono assimétricos. Substituintes em uma ligação dupla ou um anel podem estar presentes em *cis* (= *Z*-) ou *trans* (= *E*-) forma, a não ser que de outra forma indicado. Desta maneira, os compostos da fórmula (I) podem estar presentes como misturas de estereoisômeros ou preferentemente como estereoisômeros puros. Misturas de estereoisômeros podem ser separadas de uma maneira por si conhecida, por exemplo, por cromatografia de coluna, cromatografia de camada fina, HPLC ou cristalização.

Os compostos da invenção também incluem compostos nitrosados de fórmula (I) que foram nitrosados através de um ou mais locais, tais como oxigênio

(condensação de hidroxila), enxofre (condensação de sulfidril) e/ou nitrogênio. Os compostos nitrosados da presente invenção podem ser preparados utilizando-se métodos convencionais conhecidos daqueles versados na
 5 técnica. Por exemplo, métodos conhecidos para nitrosar compostos encontram-se descritos nas Pat. U.S. Nos. 5.380.758, 5.703.073, 5.994.294, 6.242.432 e 6.218.417; WO 98/19672; e Oae *et al.*, *oug. Prep. Proc. Int.*, 15(3): 165-198 (1983).

10 Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I), em que X representa CH ou N; e R^4 representa hidrogênio; C_{1-7} -alquila-O-(CH_2)₀₋₄- CH_2 -; CF_3 -O-(CH_2)₀₋₄- CH_2 -; ou $R'{}_2N$ -(CH_2)₀₋₄- CH_2 -, em que R' é se-
 15 lecionado independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C_{1-7} -alquila (opcionalmente substituído por de um a três flúores), ciclopropila (opcionalmente substituído por de um a três flúores), ciclopropila- C_{1-7} -alquila (opcionalmente substituído por de
 20 um a três flúores), e $-C(=O)-R''$ em que R'' é C_{1-4} -alquila, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, ou ciclopropila.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I), em que X representa CH ou N^+-O^- .

25 Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^7 representa $-R^9$, $-COR^9$, $-COOR^{11}$, $-CONR^8R^9$, $-C(NR^8)NR^8R^9$, $-CSNR^8R^9$, $-SO_2R^9$, ou $-SO_2NR^8R^9$.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I), em que A e B representem, os dois, -O-.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R⁶ representa -CO₂CH₃ ou -CO₂H.

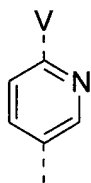
Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R⁷ representa -H, -COCH₃, -C(NH)NH₂, -CONHCH₂C(CH₃)₂CONH₂, -CONHCH(CH₂)₂, ou -CONHC(CH₂)₂CN.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R⁷ representa -H.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que L representa -CH₂-CH₂- ou -CH₂-NH-CH₂-.

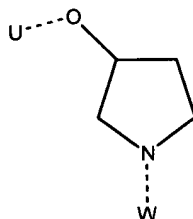
Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R¹ representa ciclopropila.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que W representa um fenil *para*-substituído, ou



Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que V representa -O-CH₂CH₂-O-, -O-CH₂-Q-, -CH₂-CH₂-O- em que

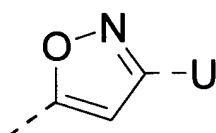
a parte $-CH_2$ de $-CH_2-CH_2-O-$ é ligada ao grupo W da fórmula (I), ou



Uma concretização preferida da presente
 5 invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que V representa $-O-CH_2CH_2-O-$ ou $-O-CH_2-Q-$.

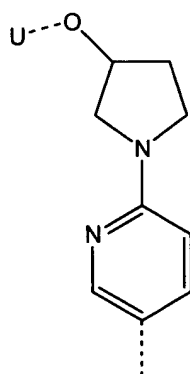
Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que Q representa um isoxazolil ou um oxadiazolil.

10 Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que Q representa um isoxazolil, especialmente um isoxazolil que é conectado ao restante da molécula da fórmula (I) como se segue:

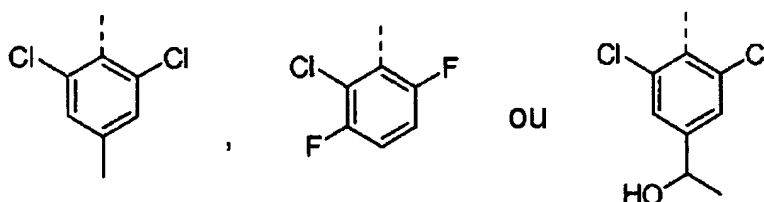


15

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que V-W representa:

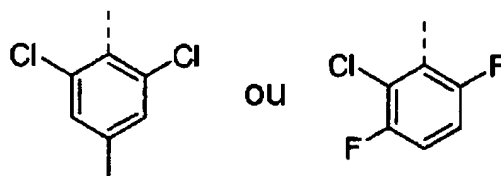


Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que U representa:



5

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I), em que U representa



10

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^2 representa Cl, e R^3 representa hidrogênio.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^4 representa $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_{2-3}\text{-}$ ou $\text{CH}_3\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$.

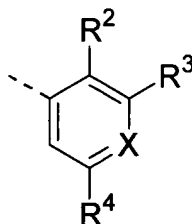
Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^4 representa $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ou $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^4 representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

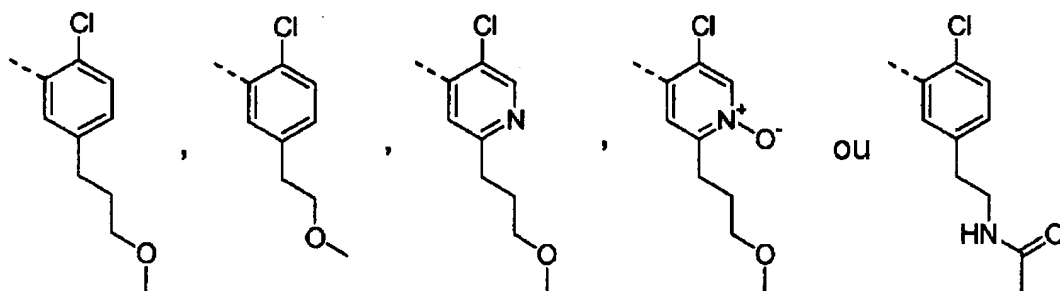
5 Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^5 representa hidroxila.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que n representa o inteiro 0.

10 Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que a representa



representa uma das seguintes possibilidades:



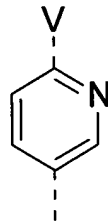
15

Uma concretização especialmente preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que

X representa CH , N , ou N^+-O^- ;

20 W representa um fenil *para*-substituído ou um piridinil *para*-substituído, em que o piridinil é especialmente

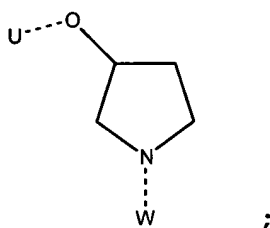
conectado ao restante da molécula da fórmula (I) como



se segue: ;

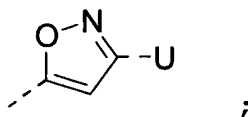
V representa $-A-CH_2CH_2-B-$ ou $-O-CH_2-Q-$, em que Q é ligado ao grupo U da fórmula (I), ou V representa um pirro-

5 lidinil da fórmula:



U representa fenil tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de C_{1-7} -alquila (tal como especialmente metil) e halogênio;

Q representa um isoxazolil, especialmente um isoxazolil que é conectado ao restante da molécula da fórmula (I) como se segue:



15 A e B representam, os dois, $-O-$;

R^1 representa ciclopropila;

R^2 representa halogênio ou C_{1-7} -alquila, especialmente cloro ou metil;

R^3 representa hidrogênio ou C_{1-7} -alquila, especialmente hidrogênio ou metil;

20 R^4 representa C_{1-7} -alquila- $O-(CH_2)_{0-4}-CH_2-$, especialmente

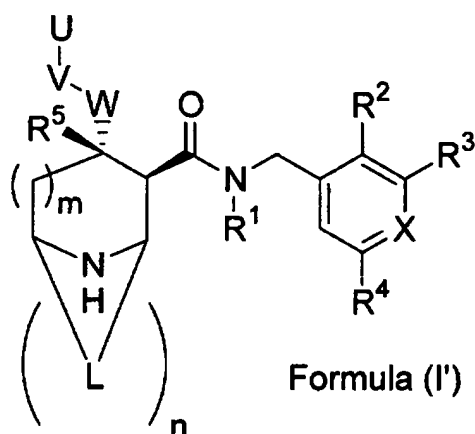
$\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_{1-2}\text{-CH}_2\text{-}$;

R^5 representa hidroxila;

n representa o inteiro 0; e

m representa o inteiro 1.

5 Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que a configuração absoluta de um composto da fórmula (I) é tal como representada para a fórmula (I')



10 A presente invenção também se refere a compostos da fórmula (I) em que os significados de um ou mais dos substituintes e símbolos tais como definidos para a fórmula (I), ou uma concretização preferida da fórmula (I), são substituídos por seus significados preferidos tais como definidos neste contexto, tais como aqueles definidos para as concretizações preferidas

15 dadas anteriormente.

Uma concretização preferida da presente invenção refere-se a um composto da fórmula (I), que é

20 ciclopropil-(2,3-dimetil-benzil)-amida de ácido (3S*, 4R*)-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-

fenil}-4-hidroxil-piperidina-3-carboxílico.

Uma outra concretização preferida da presente invenção relaciona-se com um composto da fórmula (I) selecionado a partir de:

- 5 [2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3*S*, 4*R*)-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-4-hidroxi-piperidina-3-carboxílico,
- [2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-
10 etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico,
- [2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[3-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-
15 hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico,
- [2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[(*R*)-3-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-pyrrolidin-1-il]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico,
- 20 [5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico, e
- 25 [5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-1-oxi-piridin-4-ilmetil]-

ciclopropil-amida de ácido (3'S, 4'R)-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico.

Os compostos da fórmula (I) são de utilidade para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades tais como ou relacionadas a hipertensão, falha cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar, insuficiência renal, isquemia renal, falha renal, fibrose renal, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, isquemia do miocárdio, cardiomiopatia, glomerulonefrite, cólica renal, complicações resultantes de diabetes, tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, glaucoma, pressão intra-ocular elevada, aterosclerose, restenose após angioplastia, complicações em seguida a cirurgia vascular ou cardíaca, disfunção erétil, hiperaldosteronismo, fibrose pulmonar, esclerodermia, ansiedade, distúrbios cognitivos, complicações de tratamentos com agentes imunossupressores, e outras enfermidades relacionadas com o sistema renin-angiotensina.

Os compostos da fórmula (I) são especialmente úteis para o tratamento e/ou profilaxia de hipertensão, falha cardíaca congestiva, hipertensão pulmonar, insuficiência renal, isquemia renal, falha renal, fibrose renal, insuficiência cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, isquemia do miocárdio, cardiomiopatia, complicações resultantes de diabetes tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia.

De acordo com uma concretização, a invenção relaciona-se com um método para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a desregulação do sistema renin-angiotensina, em particular com um método para o tratamento e/ou profilaxia das enfermidades mencionadas anteriormente, os ditos métodos compreendendo administrar a um paciente uma quantidade farmacologicamente ativa de um composto da fórmula (I).

10 Outro aspecto da presente invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem um composto da fórmula (I) e um material carreador farmacologicamente aceitável. Estas composições farmacêuticas podem ser usadas para o tratamento e/ou profilaxia das enfermidades mencionadas anteriormente. As composições farmacêuticas podem ser usadas para administração entérica, parentérica ou tópica. Elas podem ser administradas, por exemplo, de forma peroral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou 25 óleos.

A invenção também se refere ao uso de um composto da fórmula (I) para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento e/ou profilaxia

das enfermidades mencionadas anteriormente.

A produção das composições farmacêuticas pode ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica (vide, por exemplo, 5 Mark Gibson, Editor, *Pharmaceutical Prefórmula-tion and Fórmula-tion*, IHS Health Grupo, Englewood, CO, USA, 2001; Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Science) ao trazer os compostos descritos da fórmula (I) 10 ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapêuticamente valiosas, para uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapêuticamente compatíveis, inertes, não-tóxicos, 15 adequados e, quando desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os compostos da fórmula (I) ou as composições farmacêuticas mencionadas anteriormente também são de uso em combinação com outros compostos farmacologicamente ativos, tais como inibidores de ACE, inibidores 20 de endopeptidase neutros, antagonistas de aldosterona, antagonistas de receptor angiotensina II, antagonistas receptores de endotelina, vasodilatores, antagonistas de cálcio, ativadores de potássio, diuréticos, simpato- 25 líticos, antagonistas beta-adrenérgicos, antagonistas alfa-adrenérgicos, inibidores de 11beta-hidroxiesteróides desidrogenase tipo 1, ativadores de ciclase de guanilato solúveis e/ou outras drogas benéficas para a

prevenção ou tratamento das enfermidades mencionadas anteriormente.

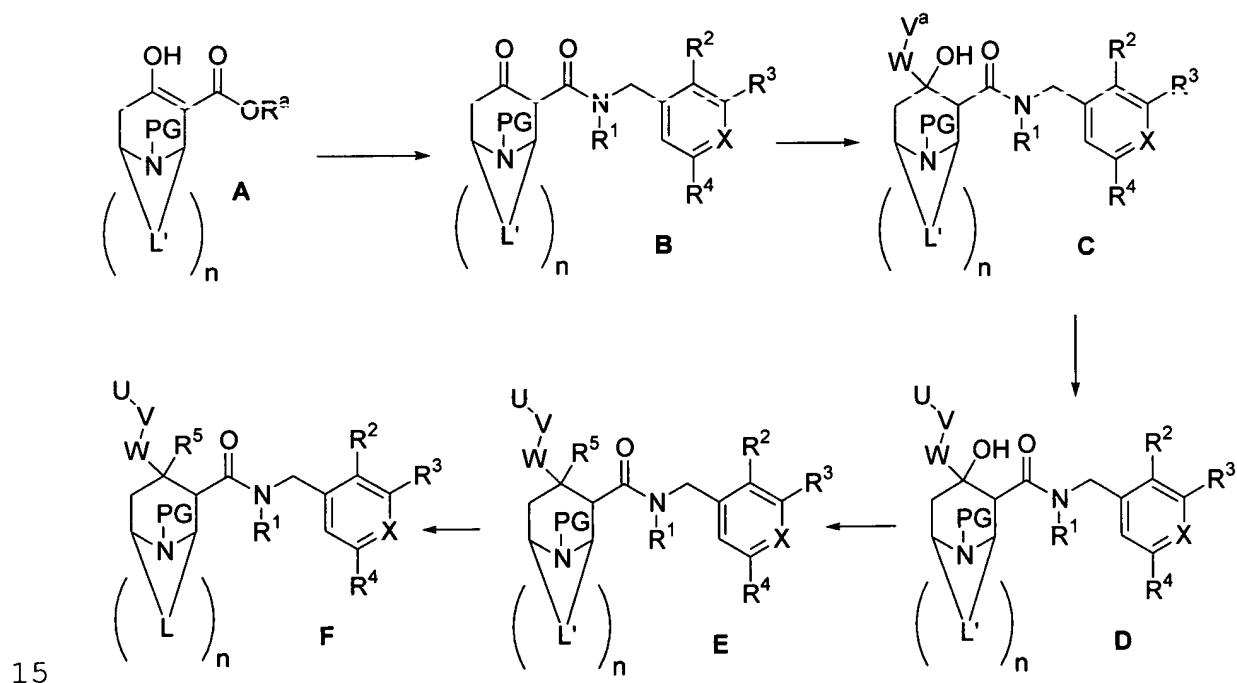
A presente invenção também se refere às pró-drogas de um composto da fórmula (I) que se converte *in vivo* para o composto da fórmula (I) como tal. Qualquer referência a um composto da fórmula (I) é, portanto, para ser considerada como referindo-se também às correspondentes pró-drogas do composto da fórmula (I), como apropriados e convenientes.

Os compostos da fórmula (I) podem ser manufaturados por meio dos métodos salientados adiante, por meio dos métodos descritos nos exemplos ou por meio de métodos análogos.

Um composto do tipo **A** (vide pedidos de patentes WO 2003/093267, WO 2004/002957, WO 2004/096769, WO 2004/096803, WO 2004/096799, e WO 2004/096366) tais como descritos no Esquema 1 pode ser transformado em um composto do tipo **B**, em que L' representa um precursor do grupo L tal como definido para a fórmula (I), e R^a para um substituinte de éster típico, tal como metil, etil, ou benzil. PG representa um grupo de proteção adequado, tipicamente um carbamato, um benzil, ou um metil. O Esquema 1 representa um composto da fórmula (I) em que m é o inteiro 1; o mesmo esquema pode ser usado se m e n representarem os inteiros 0, mas m foi omitido no Esquema com o propósito de clareza. L' pode ser modificado ao longo da síntese. A amina tem de ser preparada separadamente (*vide infra* para exemplos espe-

cíficos). Uma alquilação da cetona de um composto do tipo B conduz a um composto do tipo C, ou, se o segmento U-V-W já foi conseguido, a um composto do tipo D. V^a representa um precursor de V tal como definido para a fórmula (I), e pode ser transformado ao longo da síntese. AA obtenção do segmento U-V-W em um composto do tipo C conduz a um composto do tipo D. A alquilação ou acilação do álcool terciário em um composto do tipo D conduz a um composto do tipo E. A obtenção final do substituinte L conduz a um composto do tipo F. Finalmente, a desproteção proporciona um composto da fórmula (I).

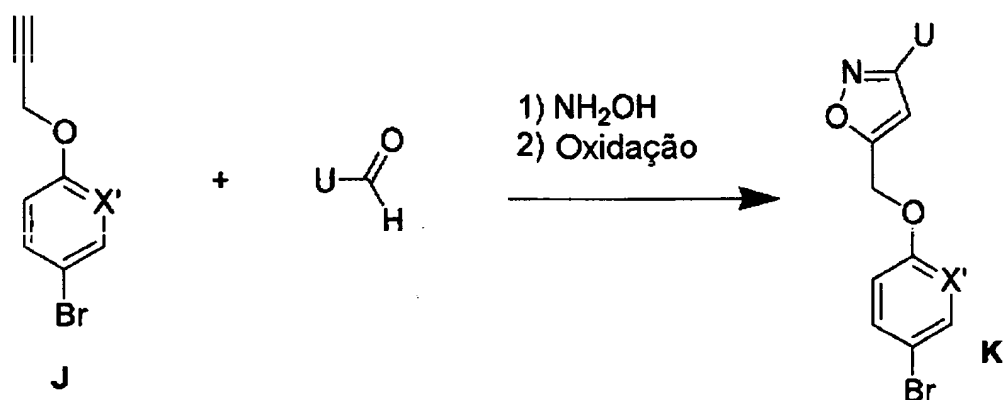
Esquema 1



A alquilação de um composto do tipo B para um composto do tipo C proporciona uma mistura de dias-

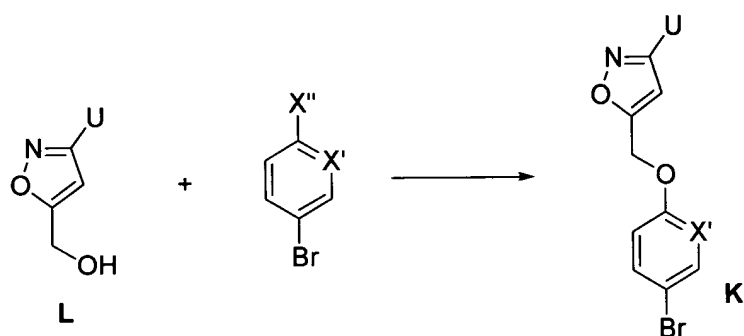
por exemplo, no Esquema 3. A cicloadição de um composto do tipo J com um aldeído freqüentemente disponível comercialmente conduz a um composto do tipo K. Naturalmente, a metade de aldeído pode ser construída no
 5 fragmento W-V^a, e poderá ser construído um composto da forma U-CCH, para proporcionar depois de cicloadição outra metade de isoxazolil. Os mesmos princípios podem ser usados para preparar metades de oxadiazolil, utilizando-se metodologias descritas na literatura.

10

Esquema 3

Também um hidroximetil isoxazol (Esquema 4) pode ser preparado a partir do aldeído mencionado no Esquema 3 e álcool de propargil. O acoplamento a um
 15 derivado de fenil ou heteroaril, em que X'' tipicamente representa -OH, -Br, ou -I, conduz a um composto do tipo K.

Esquema 4



Os exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Entretanto, os mesmos não pretendem limitar o seu escopo em 5 hipótese alguma.

Parte Experimental

Abreviaturas (tais como usadas neste contexto):

	AcOH	ácido acético
	Ang	angiotensina
10	aq.	aquoso
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
	BSA	albumina de soro bovino
	Bu	butil
	BuLi	<i>n</i> -butilítio
15	Cy	cicloexil
	dba	acetone de dibenzilideno
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
20	DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-piridiminona
	DMSO	dimetilsulfóxido

	dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano
	EDC·HCl	cloridrato de eti- <i>N,N</i> -dimetilaminopropil-carbodiimida
	EIA	imunoensaio de enzima
5	ELSD	detecção por dispersão de luz de evaporação
	eq.	equivalente(s)
	ES	eletropulverização
	ES+	eletropulverização, ionização positiva
10	Et	etil
	EtOAc	etil acetato
	EtOH	etanol
	FC	cromatografia instantânea
	h	hora(s)
15	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografia de líquido de alto desempenho
	LC-MS	cromatografia de líquido - espectrometria de massa
20	Me	metil
	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	MS	espectrometria de massa
	NCS	<i>N</i> -clorossuccinimida
25	org.	orgânico
	<i>p</i>	<i>para</i>
	PG	grupo de proteção
	rt	temperatura ambiente

	sat.	saturado
	sol.	solução
	TBAC	cloreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
5	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butil
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetraidrofurano
	TLC	cromatografia de camada fina
10	t_R	tempo de retenção (em LC-MS ou HPLC) dado em minutos
	UV	ultra violeta
	Vis	visível
	xantfos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

15 Condições de HPLC- ou LC-MS (se não forem indicadas de outro modo):

Analítico: Zorbax 59 SB Aqua column, 4.6 x 50 mm proveniente da Agilent Technologies. Eluentes: A: acetonitrila; B: H₂O + 0,5% TFA. Gradiente: 90% B → 5% B durante 2 min. Fluxo: 1 ml/min. Detecção: UV/Vis + MS.

20 Preparativo: Zorbax SB Aqua column, 20 x 500 mm proveniente da Agilent Technologies. Eluentee: A: Acetonitrila; B: H₂O + 0,05% hidróxido de amônio (25% aq.). Gradiente: 80% B → 10% B durante 6 min. Fluxo: 40 ml/min. Detecção: UV + MS, ou UV + ELSD.

25 Quiral, analítico:

a) Coluna Regis Whelk, 4,6 x 250 mm, 10 μm. Eluente A: EtOH + 0,05% Et₃N. Eluente B: hexano. Fluxo 1

ml/min.

b) QuiralPak AD, 4,6x250 mm, 5 μm . Eluente A: EtOH + 0,05% Et₃N. Eluente B: hexano. Fluxo 1 ml/min.

5 c) QuiralCel OD, 4,6x250 mm, 10 μm . Eluente A: EtOH + 0,1% Et₃N. Eluente B: hexano. Fluxo 0,8 ml/min.

Quiral, preparatório:

10 a) Coluna Regis Whelk 01, 50x250 mm e um fluxo de 100 ml/min. Eluente A: EtOH + 0,05% Et₃N. Eluente B: hexano.

b) QuiralCel OD, 20 μm , 50 mm x 250 mm, fluxo 100 ml/min. Eluente A: EtOH + 0,1% Et₃N. Eluente B: hexano.

5-Bromo-2-cloro-N-ciclopropilbenzamida

15 A um balão de vidro de fundo redondo seco por chama de 250 ml, equipado com barra de agitação magnética e sob N₂ foram adicionados ácido 5-bromo-2-clorobenzoico (10,0 g, 42,5 mmol) e DMF (3,9 ml, 51,0 mmol) em tolueno (80 ml). A sol. foi refrigerada para
20 0°C, e cloreto de oxalil (4,4 ml, 51,0 mmol) foi adicionado gota a gota durante 1 h. A mistura resultante foi submetida a agitação a 0°C durante 2 h e então os voláteis foram removidos. A mistura de reação bruta resultante foi dissolvida em CH₂Cl₂ (100 ml) e refrige-
25 rada para 0°C em um banho de gelo. Ciclopropilamina (4,5 ml, 63,7 mmol) foi adicionada gota a gota durante 1 h seguida por adição de DIPEA (11,8 ml, 85,0 mmol).

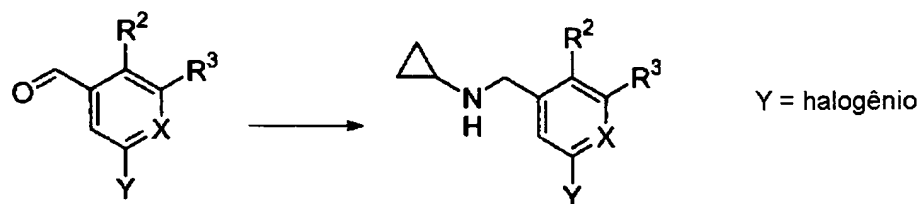
A sol. resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 16 h. A mistura de reação foi vazada em um funil separador de 1 l que continha 1M aq. HCl (600 ml). A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (6 x 5 250 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtrada e concentradas sob pressão reduzida. O produto foi cristalizado a partir de hexanos/CH₂Cl₂ e isolado por filtragem para proporcionar o composto do título (8,24 10 g, 71%).

***N*-(5-bromo-2-clorobenzil)ciclopropilamina**

Uma sol. de 5-bromo-2-cloro-*N*-ciclopropilbenzamida (12,0 g, 43,7 mmol) em THF (100 ml) foi colocada em um balão de vidro de fundo redondo de 250 15 ml, equipado com uma barra de agitação magnética e sob N₂. A sol. foi tratada com adição de BH₃·Me₂S gota a gota (13,1 ml, 131 mmol), e a suspensão resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente for 1 h. A mistura foi heated para refluxo durante 1 h, refrigera- 20 rada para a temperatura ambiente, e refrigerada lentamente com adição gota a gota de 1M aq. HCl (25 ml). A suspensão foi novamente submetida a refluxo durante 1 h, refrigerada para a temperatura ambiente, e basificada para pH = 10-11 com NaOH 1M aq.. A mistura foi va- 25 zada em um funil de separação de 500 ml que continha NaOH 1M aq. (350 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO₄,

filtradas e concentradas sob pressão reduzida. A amina bruta foi usada diretamente na etapa seguinte.

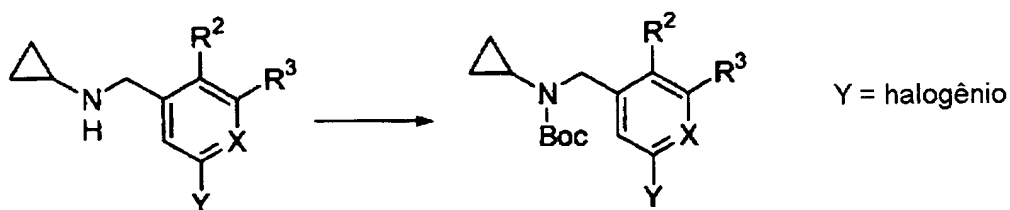
Procedimento geral para a aminação redutora de benzaldeídos substituídos com ciclopropilamina:



5

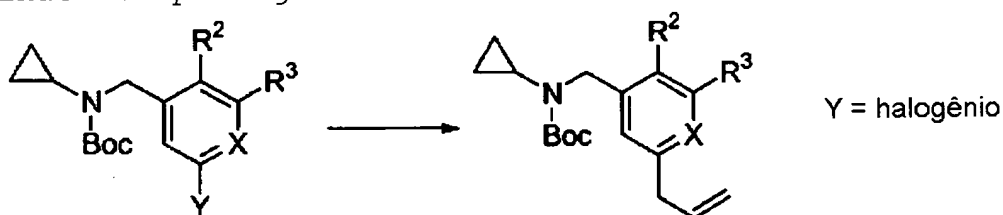
Uma solução de benzaldeído substituído (17,8 mmol, 1,0 eq.), ciclopropilamina (3,13 ml, 44,5 mmol, 2,5 eq.) e cianoboroidreto de sódio (1,34 g, 21,4 mmol, 1,2 eq.) em MeOH (100 ml) foi tratada com adição
 10 gota a gota de AcOH glacial (3,06 ml, 53,4 mmol, 3,0 eq.). A sol. resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 16 h durante a noite. A mistura de reação foi resfriada rapidamente com adição
 15 gota a gota de NaHCO₃ aq. sat. e concentrada sob pressão reduzida para remover o MeOH. O resíduo bruto foi vazado em um funil separador de 250 ml que continha NaHCO₃ sat. aq. (150 ml), e extraído com EtOAc (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO₄, filtradas e
 20 concentradas sob pressão reduzida. Purificação por FC proporcionou o produto benzamina.

Procedimento geral para a Boc-proteção de ciclopropilbenzaminas:



Uma sol. da ciclopropilbenzammina (43,7 mmol, 1,0 eq.) em uma mistura bifásica de CH_2Cl_2 (50 ml) e NaOH 1M aq. (50 ml) foi tratada com Boc_2O (15,1 ml, 65,6 mmol, 1,5 eq.). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente vigorosamente durante 16 h. A mistura foi vazada em a funil separador de 500 ml contendo H_2O (300 ml), e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por FC proporcionou a amina Boc-protegida.

Procedimento geral para a alilação de ciclopropilbenzaminas Boc-protegidas:



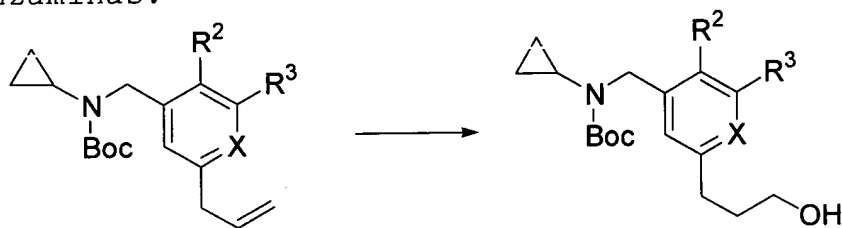
15

A um balão de vidro de fundo redondo ou tubo Schlenk secado por chama, sob N_2 foi adicionado $\text{Pd}[\text{PCy}_3]_2$ (0,05 eq.), CsF (2,0 eq.) e o correspondente aril brometo (1,0 eq.). Se o aril cloreto estava sendo usado como um material de partida, o dímero ($\text{Pd}[\text{PtBu}_3]\text{Br}$)₂ (0,025 eq.) foi usado em vez do catali-

20

sador $\text{Pd}[\text{PCy}_3]_2$. O balão de vidro foi evacuado sob pressão reduzida (0,1 mm Hg) e atulhado com N_2 (repetido 3 vezes). Os sólidos resultants foram dissolvidos in THF anídrico ou dioxana (0,15 M sol.) e adicionou-se
 5 tri-*n*-butil alilestanho (1,5 eq.) e a mistura resultante foi submetida a refluxo durante 8-16 h, até TLC ,ostrar o consumo completo do material de partida. A mistura de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente, e filtrada através de um chumaço de sílica
 10 gel em um funil de vidro sinterizado, lavagem com Et_2O . O filtrado foi concentrado e purificado por FC para proporcionar o correspondente derivado de alilbenzamida.

Procedimento geral para a hidroboração/oxidação de a-
 15 lilbenzaminas:



Em um balão de fundo Redondo secado por chama equipado com uma barra de agitação magnética foi adicionada a alilbenzamina (1,0 eq.) e THF anídrico
 20 (0,3 M sol.). A sol. foi refrigerada para 0°C e $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1,1 eq.) foi adicionado gota a gota durante 20 min. A sol. foi submetida a agitação a 0°C durante 1 h, então deixada aquecer para a temperatura ambiente, e submetida a agitação durante 2 h adicionais. A sol.
 25 foi refrigerada para a 0°C e 1M aq. NaOH foi adicionado

gota a gota (CUIDADO - REAÇÃO EXOTÉRMICA), seguida por
 adição gota a gota de H_2O_2 30% aq. A mistura foi dei-
 xada aquecer para a temperatura ambiente, e submetida a
 5 de separação contendo H_2O e extraída com Et_2O (3 ve-
 zes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas
 com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtra-
 das e concentradas sob pressão reduzida. Purificação
 por FC proporcionou o produto de álcool desejado.

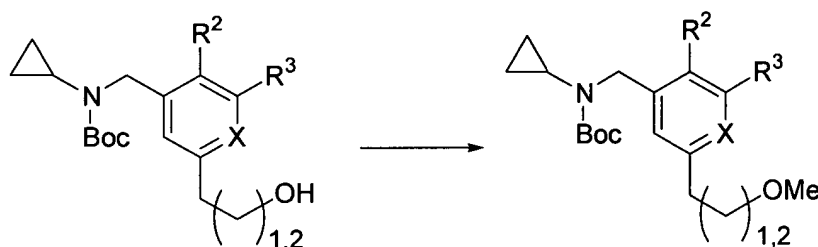
10 *Procedimento geral para a clivagem/redução oxidante de
 alilbenzaminas:*



Uma sol. de alilbenzamina (1,0 eq.) em
 CH_2Cl_2 (0,4 M sol.) foi refrigerada para -78°C e intro-
 15 duziu-se gás O_3 na sol. utilizando-se um tubo de dis-
 persão de gás. O gás ozônio foi introduzido até todo o
 material de partida ter sido consumido, conforme deter-
 minado por TLC, e a mistura de reação manteve uma cor
 levemente azul. A reação foi submetida a agitação a -
 20 78°C durante 20 min, então adicionaram-se EtOH (0,5 M
 sol.) e NaBH_4 (2,5 eq.). A mistura foi deixada aquecer
 para a temperatura ambiente durante a noite (16 h). A
 mistura de reação foi resfriada rapidamente com adição
 gota a gota de NH_4Cl sat. Aq. (5 ml), e vazada into a

funil de separação contendo NH_4Cl sat. aq. A mistura foi extraída com Et_2O (3 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, submetidas a secagem sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão
 5 reduzida. Purificação por FC proporcionou o álcool desejado.

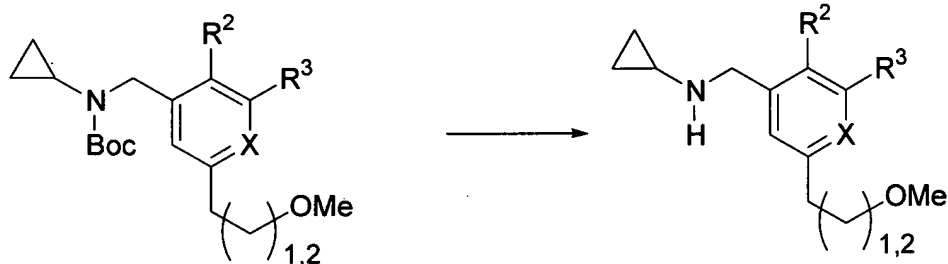
Procedimento geral para a eterificação de álcoois primários aromáticos com iodeto de metila:



10 Uma suspensão do álcool primário (1,0 eq.) em THF (0,25 M sol.) foi refrigerada para 0°C e tratada com NaH (60% em óleo, 2,0 eq.). A mistura resultante foi submetida a agitação a 0°C durante 30 min e então sob temperatura ambiente durante outros 30 min. A sus-
 15 pensão foi novamente refrigerada para 0°C e então MeI (8,0 eq.) foi adicionado em uma única parte. A mistura de reação foi submetida a agitação a 0°C durante 30 min, sob temperatura ambiente durante 30 min, e então aquecida para refluxo durante 4 h até todo o material
 20 de partida ser consumido conforme determinado por TLC. A mistura de reação refrigerada foi resfriada rapidamente com adição gota a gota de sat. aq. NH_4Cl e vazada em um funil de separação contendo sat. aq. NH_4Cl , e extraída com EtOAc (3 vezes). As camadas orgânicas com-
 25 binadas foram lavadas com salmoura, submetidas a seca-

gem sobre MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. Purificação por FC proporcionou o metil éter.

Procedimento geral para a desproteção de ciclopropilbenzaminas Boc-protetidas:



A uma sol. de ciclopropilbenzamina Boc-protetida (1,0 eq.) em CH_2Cl_2 (0,1-0,5 M sol.) foi adicionado HCl 4 M em dioxana (5,0 eq.). A mistura resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 8-16 h until TLC mostrar completa conversão do material de partida. A reação foi vazada em um funil de separação contendo NaOH 1M aq., e extraída com CH_2Cl_2 (3 vezes). Purificação por FC proporcionou a amina livre correspondente.

2-Bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldeído

A uma sol. submetida a agitação de diisopropilamina (20,9 ml, 148 mmol) em THF seco (350 ml) a -5°C foi adicionado gota a gota BuLi (1,6M em hexano, 89,5 ml, 143 mmol), e a sol. resultante foi submetida a agitação durante 30 min a -5°C . A sol. foi deixada esfriar para -70°C , e uma sol. de 2-bromo-5-cloropiridina (25,0 g, 130 mmol) em THF (100 ml) foi adicionada gota a gota a -70°C durante 15 min, de forma tal que a tem-

peratura interna não excedeu -65°C . A mistura foi submetida a agitação a -70°C durante 30 min. DMF (10,52 ml, 136 mmol) foi adicionado gota a gota durante 20 min de forma tal que a temperatura interna não excedeu -
5 70°C . A mistura cor de laranja foi submetida a agitação a -70°C durante 40 min. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente, e foi vazada em uma mistura de água (200 ml) e 1M NaOH aq. (50 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (2x), e os extratos orgânicos combinados foram lavados de volta com 1M NaOH aq.
10 (2x). Os extratos orgânicos foram submetida a secagem sobre MgSO_4 , filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (EtOAc/heptano 1:9 \rightarrow 1:8 \rightarrow 1:6 \rightarrow 1:4 \rightarrow 1:2 \rightarrow 1:1)
15 proporcionou o composto do título (21,55 g, 72%). LC-MS: $t_R = 0,74$ min; ES+: 295,01.

2-Bromo-5-cloro-4-dimetoximetil-piridina

A uma sol. de 2-bromo-5-cloro-piridina-4-carbaldeído (43,9 g, 199 mmol) em MeOH (800 ml) foram
20 adicionados sucessivamente sob temperatura ambiente trimetil ortoformato (65,3 ml, 597 mmol) e monodrato de ácido *p*-toluenossulfônico (1,90 g, 10,0 mmol). Esta mistura de reação foi então aquecida para refluxo durante 3 h. A mistura foi deixada esfriar para temperatura ambiente e foi concentrada sob pressão reduzida.
25 O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e esta mistura foi lavada com K_2CO_3 aq. a 10%. A camada orgânica foi sub-

metida a secagem sobre MgSO_4 , filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Secagem sob alto vácuo proporcionou o composto do título (51,7 g, 97 %). LC-MS: $t_R = 0,92$ min; ES+: 309,06.

5 **5-Cloro-4-dimetoximetil-2-(3-metoxi-propil)-piridina**

A uma suspensão de Mg (911 mg, 37,5 mmol) e de iodo (um cristal) em THF seco (30 ml) foram adicionados gota a gota 5% da quantidade total de 1-bromo-3-metoxipropano (4,59 g, 30,0 mmol). A mistura foi aquecida para refluxo com o auxílio de uma pistola térmica até ser iniciada a formação de Grignard. O restante do 1-bromo-3-metoxipropano foi adicionado lentamente, enquanto prosseguia uma reação exotérmica. Depois do final da adição, a mistura de reação foi submetida a agitação sob refluxo durante 20 min, e foi deixada esfriar para a temperatura ambiente. Esta sol. de Grignard (1M em THF, 23,5 ml, 23,5 mmol) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 2-bromo-5-cloro-4-dimetoximetil-piridina (2,50 g, 9,38 mmol) e Ni(dppp)Cl₂ (495 mg, 0,938 mmol) em THF (50 ml) a 0°C. A mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 30 min, e foi então aquecida para refluxo durante 2 h. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e foi dissolvida com EtOAc. Esta mistura foi lavada com NaHCO₃ aq. sat. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO_4 , filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão

reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → EtOAc/heptano 1:1) proporcionou o composto do título (1,51 g, 62%). LC-MS: $t_R = 0,80$ min; ES+: 260,15.

5-Cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridina-4-carbaldeído

5 Dissolveu-se 5-cloro-4-dimetoximetil-2-(3-metoxi-propil)-piridina (25,5 g, 98,2 mmol) em 1M HCl aq. (500 ml), e a mistura foi aquecida para 80°C durante 2 h. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e EtOAc foi adicionado. A mistura foi
10 refrigerada para 0°C, e foi basificada com 2,5M NaOH aq. até ser alcançado um pH = 10. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrados, e concentrada sob pressão reduzida. Secagem do resíduo sob alto vácuo proporcionou o
15 composto do título bruto (98,1 mmol, 99%) que foi usado sem qualquer outra purificação. LC-MS: $t_R = 0,62$ min; ES+: 246,12.

[5-Cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetil]-ciclopropil-amina

20 Uma mistura de 5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridina-4-carbaldeído (21,0 g, 98,2 mmol) e ciclopropilamina (13,8 ml, 196 mmol) em MeOH (450 ml) foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. NaBH₄ (4,83 g, 128 mmol) foi adicionada
25 a 0°C, e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. Gelo foi adicionado, e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O

produto bruto foi dissolvido em EtOAc, e esta mistura foi lavada com 1M NaOH aq.. A camada aq. foi extraída de volta com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre MgSO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (EtOAc/heptano 1:5 → 1:4 → 1:3 → 1:1 → 3:1 → EtOAc) proporcionou o composto do título (11,8 g) e [5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetileno]-ciclopropil-amina (10,7 g). Esta imina não reagida foi dissolvida em MeOH (20 ml), e esta sol. foi refrigerada para 0°C. Adicionou-se NaBH₄ (3,20 g, 84,6 mmol), e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. NaBH₄ (3,20 g, 84,6 mmol) foi adicionado novamente, e a mistura foi submetida a agitação durante 3 dias. Adicionou-se gelo à mistura de reação e a mistura foi concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em EtOAc e a mistura resultante foi lavada com 1M NaOH aq. A fase aq. foi extraída de volta com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre MgSO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (EtOAc/heptano 1:3 → 1:2 → 1:1 → EtOAc) proporcionou o composto do título (9,4 g). As frações do composto do título foram misturadas entre si (21,2 g, 85%). LC-MS: t_R = 0,55 min; ES+: 296,16.

2-(4-Bromo-fenoxi)-etanol

Dissolveu-se 4-bromofenol (1003 g, 0,58 mol) em xilenos (220 ml). Adicionaram-se [1,3]dioxolan-2-ona (53,7 g, 0,61 mol) e imidazol (592 mg, 8,70 mmol). A mistura foi aquecida para 140°C durante 3 dias. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Secagem do resíduo sob alto vácuo proporcionou o composto do título (130 g, quantitativo). LC-MS: $t_R = 0,81$ min.

10 **2-(4-Bromo-fenoxi)-etil éster de ácido metanossulfônico**

Dissolveu-se 2-(4-bromo-fenoxi)-etanol (125 g, 0,576 mol) em CH_2Cl_2 (650 ml), e a sol. foi refrigerada para 0°C. Et_3N (110 ml, 0,864 mol), então adicionou-se gota a gota mesil cloreto (67,1 ml, 0,864 mol) a uma velocidade tal que a temperatura não subiu além de 10°C (cerca de 60 min). A mistura foi submetida a agitação a 0°C durante 1 h, então sob temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 , e lavada com salmoura (2x). A fase aq. foi extraída de volta com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre MgSO_4 , filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Secagem do resíduo sob alto vácuo proporcionou o composto do título bruto (174 g, rendimento quantitativo) que foi usado sem qualquer outra purificação. LC-MS: $t_R = 0,92$ min.

1-[2-(4-Bromo-fenoxi)-etoxi]-2,6-dicloro-4-metil-benzeno

Dissolveu-se K_2CO_3 (29,3 g, 212 mmol) em água (162 ml). Adicionou-se 1-propanol (150 ml). Adicionou-se umuma sol. de 2,6-dicloro-*p*-cresol (25 g, 141 mmol) em 1-propanol (150 ml). Adicionou-se 2-(4-bromo-5 fenoxi)-etil éster de ácido metanossulfônico (41,6 g, 141 mmol). A mistura foi submetida a agitação a 85°C durante 6 h. O banho de oleo de aquecimento foi removido, e adicionou-se água (330 ml) gota a gota quando a temperatura interna alcançou 78°C. A suspensão de cor bege foi deixada esfriar para a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada, e o precipitado foi lavado com água. Secagem do precipitado sob alto vácuo a 30°C durante 48 h proporcionou o composto do título (43 g, 81 %). LC-MS: $t_R = 1,15$ min.

15 **2-(2,6-Dicloro-4-metil-fenoxi)-etanol**

Em um balão de vidro de três gargalos equipado com um contagota de gás e um sistema de refrigeração eficiente, uma mistura de 2,6-dicloro-*p*-cresol (20,0 g, 113 mmol), [1,3]dioxolan-2-ona (9,95 g, 113 mmol) e imidazol (115 mg, 1,70 mmol) foi aquecida para 160°C durante 25 h. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente. Purificação por meio de FC (Et_2O /heptano 1:1) proporcionou o composto do título (18,7 g, 75%). LC-MS: $t_R = 0,88$ min.

25 **5-Bromo-2-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-piridina**

Uma solução de 2-(2,6-dicloro-4-metil-

fenoxi)-etanol (18,6 g, 84 mmol) em THF (360 ml) foi refrigerada para 0°C. NaH (cerca de 55% em óleo, 6,60 g, cerca de 153 mmol) foi adicionada por partes, e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 30 min. Umuma sol. de 2,5-dibromopiridina (18,0 g, 76,3 mmol) em THF (60 ml) foi adicionada gota a gota, e a mistura foi aquecida para refluxo durante 90 min. A mistura foi deixada esfriar para temperatura ambiente, e gelo foi adicionado cuidadosamente. Os solventes foram parcialmente removidos sob pressão reduzida, e o resíduo foi diluído com EtOAc. Esta mistura foi lavada com NH₄Cl sat. aq. A camada aq. foi extraída de volta com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem sobre MgSO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (EtOAc/heptano 3:97) proporcionou o composto do título (22,7 g, 79%). LC-MS: t_R = 1,13 min; ES+: 378,08.

20 **2-Cloro-3,6-difluoro-benzaldeído oxima**

Dissolveu-se 2-cloro-3,6-difluoro-benzaldeído (25,0 g, 142 mmol) em CH₃CN (175 ml). A esta solução adicionou-se NaHCO₃ (35,7 g, 424 mmol), e a mistura foi submetida a agitação vigorosamente durante 5 min. Adicionou-se água (350 ml), e a mistura foi submetida a agitação durante 10 min. Adicionaram-se NH₂OH·HCl (19,7 g, 283 mmol) e TBAC (1,97 g, 7,08

mmol), e a mistura de reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 h. Adicionou-se AcOH (20 ml) gota a gota até pH 6-7. A mistura foi extraída com Et₂O (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Secagem sob alto vácuo proporcionou o composto do título (25,0 g, 92%). LC-MS: t_R = 0,93 min.

10 **(S)-1-(5-Bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ol**

Uma mistura de 2,5-dibromopiridina (12,2 g, 51,5 mmol) e (S)-hidroxipirrolidina (2,80 g, 32,1 mmol) em tolueno (50 ml) foi aquecida para refluxo durante a noite. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido com EtOAc (150 ml), e a mistura foi lavada com K₂CO₃ aq. a 10%. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → heptano/EtOAc 1:2) proporcionou o composto do título (3,62 g, 46%). LC-MS: t_R = 0,48 min; ES+: 243,15.

25 **(R)-5-Bromo-2-[3-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-piridina**

Azodicarboxilato dipiperidida (11,7 g, 45,4 mmol) foi adicionado a uma sol. de (S)-1-(5-

bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ol (8,82 g, 36,3 mmol) e 2,6-dicloro-*p*-cresol (7,37 g, 40,0 mmol) em tolueno (200 ml). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio durante 5 min, e adicionou-se PBU₃ (85%, 15,8 ml, 46,2 mmol). A mistura foi aquecida rapidamente para 100°C, e submetida a agitação sob esta temperatura durante 2 h. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e foi diluída com heptano (200 ml). A mistura foi filtrada, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (EtOAc/heptano 1:7) proporcionou um composto do título bruto que foi diluído com CH₂Cl₂. Esta mistura foi lavada com NaOH 1M aq.. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Secagem do resíduo sob alto vácuo proporcionou o composto do título puro (13,5 g, 93%). LC-MS: t_R = 0,92 min; ES+: 402,98.

tert-Butil éster de ácido (rac.)-3-[ciclopropil-(2,3-dimetil-benzil)-carbamoil]-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (B1)

Umuma sol. de 1-*tert*-butil éster de ácido 4-hidroxil-5,6-diidro-2*H*-piridina-1,3-dicarboxílico (WO 2004/105738, 1,00 g, 3,89 mmol), ciclopropil-(2,3-dimetil-benzil)-amina (681 mg, 3,89 mmol) e monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (92,4 mg, 0,486 mmol) em tolueno anídrico (40 ml) foi submetida a agitação sob refluxo durante a noite em um balão de vidro equipado

com purgador Dean-Stark. A mistura de reação foi deixada esfriar para a temperatura ambiente. Adicionou-se EtOAc (120 ml), e a mistura resultante foi lavada sucessivamente com NaHCO₃ sat. aq. (2x), HCl (1M aq. 1x),
5 e finalmente com NaHCO₃ sat. aq. (1x). A camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → heptano/EtOAc 50:50) proporcionou o composto do título (566 mg, 36%).
10 LC-MS: t_R = 1,02 min; ES+: 401,02.

tert-Butil éster de ácido (rac.)-3-[[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-carbamoil]-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (B2)

Umuma sol. de 1-tert-butil éster 3-metil
15 éster de ácido 4-hidroxi-5,6-diidro-2H-piridina-1,3-dicarboxílico (WO 2004/105738, 4,83 g, 18,8 mmol), [2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amina (3,00 g, 12,5 mmol) e monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (298 mg, 1,56 mmol) em tolueno anídrico (188 ml) foi
20 submetida a agitação sob refluxo (banho de óleo a 130°C) durante 24 h em um balão de vidro equipado com purgador Dean-Stark. A mistura foi deixada esfriar para temperatura ambiente e deixada durante o fim de semana. Adicionou-se EtOAc (100 ml), e a mistura resultante foi lavada sucessivamente com NaHCO₃ sat. aq.,
25 HCl 1M aq. (2x), e com salmoura. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada, e os solven-

tes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → heptano/EtOAc 40:60) proporcionou o composto do título (2,39 g, 41%). LC-MS: $t_R = 1,03$ min; ES+: 465,43.

5 **tert-Butil éster de ácido(rac.)-3-{[5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetil]-ciclopropil-carbamoyl}-4-oxo-piperidina-1-carboxílico (B3)**

Uma solução de 1-*tert*-butil éster 3-metil éster de ácido 4-hidroxi-5,6-diidro-2*H*-piridina-1,3-
10 dicarboxílico (WO 2004/105738, 2,00 g, 7,77 mmol), [5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetil]-
ciclopropil-amina (1,98 g, 7,77 mmol) e monodrato de ácido *p*-toluenossulfônico (185 mg, 0,972 mmol) em tolueno anídrico (78 ml) foi submetida a agitação sob
15 refluxo durante a noite em um balão de vidro equipado com purgador Dean-Stark. Adicionou-se 1-*tert*-butil éster 3-metil éster de ácido 4-hidroxi-5,6-diidro-2*H*-
piridina-1,3-dicarboxílico (500 mg, 1,94 mmol), e a
20 mistura foi aquecida para refluxo durante 4 h. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente. Adicionou-se EtOAc, e a mistura foi lavada com NaHCO₃ sat. aq., 1M HCl aq., e NaHCO₃ sat. aq. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Pu-
25 rificação do bruto por FC (EtOAc/heptano 7:3) proporcionou o composto do título (1,70 g, 46%). LC-MS: $t_R = 0,90$ min; ES+: 480,39.

tert-Butil éster de ácido (rac.)-(3S*, 4R*)-3-[ciclopropil-(2,3-dimetil-benzil)-carbamoil]-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (D1)

5 Umuma sol. de 1-[2-(4-bromo-fenoxi)-etoxi]-2,6-dicloro-4-metil-benzeno (537 mg, 1,43 mmol) em THF seco (15 ml) a -78°C foi tratada com BuLi (1,6M em hexano, 0,428 ml, 1,56 mmol). Depois de 30 min esta solução foi canulada em umuma sol. de composto **B1** (520
10 mg, 1,30 mmol) em THF seco (15 ml) a -78°C. Depois de 1 h, a mistura foi vazada em NH₄Cl sat. aq., extraída com EtOAc (2x), submetida a secagem sobre Na₂SO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → heptano/EtOAc 70:30) proporcionou o composto do título (89
15 mg, 10%). LC-MS: t_R = 1,23 min; ES+: 697,16.

**tert-Butil éster de ácido (rac.)-(3R*, 4S*)-3-[[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-carbamoil]-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-4-
20 hidroxi-piperidina-1-carboxílico (D2)**

umuma sol. de 1-[2-(4-bromo-fenoxi)-etoxi]-2,6-dicloro-4-metil-benzeno (4,04 g, 10,8 mmol) em THF (107 ml) a -78°C foi tratada com BuLi (1,6M em hexano, 7,38 ml, 11,8 mmol). Depois de 30 min, adicionou-se
25 DMPU (2,85 ml, 23,7 mmol), e a mistura foi submetida a agitação durante 5 min. Umuma sol. de composto **B2** (2,00 g, 4,30 mmol) em THF (14 ml) foi adicionada len-

tamente. A mistura foi submetida a agitação durante 15 min a -78°C , e adicionou-se NH_4Cl sat. aq. (100 ml). A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente, e os solventes foram parcialmente removidos sob
5 pressão reduzida. O resíduo aquoso foi diluído com NH_4Cl aq. sat. (50 ml), e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre MgSO_4 , filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação
10 ção do bruto por FC (heptano \rightarrow EtOAc/heptano 40:60) proporcionou o composto do título (380 mg, 12%). LC-MS: $t_R = 1,27$ min; ES+: 763,22.

**tert-Butil éster de ácido (rac.)-(3R*, 4S*)-3'-{[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-carbamoil}-
15 6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi
3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-
carboxílico (D3)**

Colocaram-se aparas de Mg (535 mg, 22,0 mmol) e LiCl anídrico (848 mg, 20,0 mmol) em um balão
20 de vidro seco em um banho de óleo a 120°C durante a noite sob alto vácuo. Uma vez que este foi refrigerado sob N_2 , sem abertura do balão de vidro, adicionou-se THF (10 ml). Adicionou-se lentamente umuma sol. de cloreto de iso-propil em THF (10 ml) sob temperatura
25 ambiente, e a mistura foi submetida a agitação durante 12 h sob temperatura ambiente. A sol, 1M cinza resultante está pronta para ser usada mas não deverá ser

guardada por mais que 24 h. Tratou-se 5-bromo-2-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-piridina (3040 mg, 8,07 mmol) em THF seco (80,6 ml) com a sol. Grignard previamente preparada (1M, 8,48 ml, 8,48 mmol). A mistura foi submetida a agitação durante 4 h sob temperatura ambiente. A sol. Grignard de iso-propil (1M, 8,00 ml, 8,00 mmol) foi adicionada novamente, e a mistura foi submetida a agitação durante 2 h. Uma sol. de composto **B2** (1500 mg, 3,226 mmol) em THF seco (15 ml) foi adicionada, e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 15 min. A mistura foi vazada sobre NH₄Cl aq. sat., e extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → heptano/EtOAc 70:30) proporcionou o composto do título (1,74 g, 71%). LC-MS: t_R = 1,23 min; ES+: 764,49.

tert-Butil éster de ácido (rac.)-(3R*, 4S*)-6-[3-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxi]-3'-{[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-carbamoil}-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (D4)

Aparas de Mg (535 mg, 22,0 mmol) e LiCl anídrico (848 mg, 20,0 mmol) foram colocadas em um balão de vidro seco disposto em um banho de óleo a 120°C durante a noite sob alto vácuo. Uma vez que

estas foram refrigeradas sob N₂, sem abertura do balão de vidro, adicionou-se THF (10 ml). Adicionou-se lentamente umuma sol. de cloreto de iso-propil em THF (10 ml) sob temperatura ambiente, e a mistura foi submetida a agitação durante 12 h sob temperatura ambiente. A sol, -1M cinza resultante está pronta para ser usada, mas não deverá ser guardada mais do que 24 h. Umuma sol. de composto **K1** (1,08 g, 2,69 mmol) em THF seco (27 ml) foi tratada sob temperatura ambiente com a sol. Grignard previamente preparada. (1M, 3,76 ml, 3,76 mmol). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente e a formação de Grignard foi verificada a cada uma hora. Depois de 5 h, umuma sol. de composto **B2** (500 mg, 1,08 mmol) em THF seco (10 ml) foi adicionada, e a reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi vazada em NH₄Cl aq. sat., e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → EtOAc/heptano 30:70) proporcionou o composto do título (275 mg, 33%). LC-MS: t_R = 1,20 min; ES+: 787,64.

Mistura de tert-butil éster de ácido (3'R, 4'S)-3'-{[2-Cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-carbamoil}-6-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[3,4']bipiridinil-

1'-carboxílico e de tert-butil éster de ácido (3'S,
4'R)-3'-{[2-Cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-
ciclopropil-carbamoil}-6-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-metil-
fenoxi)-pirrolidin-1-il]-4'-hidroxi-3',4',5',6'-

5 **tetraidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (D5)**

Aparas de Mg (535 mg, 22,0 mmol) e LiCl
anídrico (848 mg, 20,0 mmol) foram colocados em um ba-
lão de vidro seco em um banho de óleo a 120°C durante a
noite sob alto vácuo. Uma vez que este foi refrigerado
10 sob N₂, sem abertura do balão de vidro, adicionou-se
THF (10 ml). Umuma sol. de cloreto de iso-propil em
THF (10 ml) foi adicionada lentamente sob temperatura
ambiente, e a mistura foi submetida a agitação durante
12 h sob temperatura ambiente. A 1M-sol. cinza resul-
15 tante está pronta para ser usada, mas não deverá ser
guardada durante mais do que 24 h. (R)-5-Bromo-2-[3-
(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-piridina
(2,16 g, 5,38 mmol) em THF seco (61 ml) foi tratado sob
temperatura ambiente com uma sol. de Grignard previa-
20 mente preparada (1M, 8,47 ml, 8,47 mmol). A mistura
foi submetida a agitação sob temperatura ambiente e a
formação da Grignard foi verificada a cada uma hora.
Depois de 8 h, adicionou-se umuma sol. do composto **B2**
(1,13 g, 2,42 mmol) em THF seco (11 ml) e a reação foi
25 submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1
h. A mistura foi vazada em NH₄Cl aq. sat., e a mistura
foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combina-
dos foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtra-

dos, e os solventes foram removidos sob pressão reduzi-
da. Purificação do resíduo por FC (heptano → EtO-
Ac/heptano 30:70) proporcionou a mistura dos compostos
do título (1,29 g, 68%). LC-MS: $t_R = 1,03$ min; ES+:
5 787,77.

**tert-Butil éster de ácido(rac.)-(3'R*, 4'S*)-3'-{[5-
cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetil]-
ciclopropil-carbamoil}-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-
fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-
10 [3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (D6)**

Aparas de Mg (535 mg, 22,0 mmol) e LiCl
anídrico (848 mg, 20,0 mmol) foram colocados em um ba-
lão de vidro seco em um banho de óleo a 120°C durante a
noite sob alto vácuo. Uma vez que este foi refrigerado
15 sob N₂, sem abertura do balão de vidro, adicionou-se
THF (10 ml). Umuma sol. de cloreto de iso-propil em
THF (10 ml) foi adicionada lentamente sob temperatura
ambiente, e a mistura foi submetida a agitação durante
12 h sob temperatura ambiente. A 1M-sol. cinza resul-
20 tante está pronta para ser usada, mas não deverá ser
guardada durante mais do que 24 h. Tratou-se 5-bromo-
2-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-piridina (2,02
g, 5,37 mmol) em THF seco (54 ml) sob temperatura am-
ambiente com uma sol. de Grignard previamente preparada
25 (1M, 7,51 ml, 7,51 mmol). A mistura foi submetida a
agitação sob temperatura ambiente e a formação da Grig-
nard foi verificada a cada uma hora. Depois de 5 h,

adicionou-se umuma sol. do composto **B2** (1,03 g, 2,15 mmol) em THF seco (10 ml) e a reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi vazada em NH₄Cl aq. sat., e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → EtOAc/heptano 2:7) proporcionou o composto do título (921 mg, 55%).

10 LC-MS: t_R = 1,19 min; ES+: 779,64.

tert-Butil éster de ácido (rac.)-(3'R*, 4'S*)-3'-{[5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-1-oxi-piridin-4-ilmetil]-ciclopropil-carbamoil}-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetraidro-2'H-[3,4']

15 **bipiridinil-1'-carboxílico (D7)**

Uma sol. de composto **D6** (46 mg, 0,603 mmol) em CH₂Cl₂ seco (6,00 ml) foi tratada sob temperatura ambiente com ácido 3-cloroperbenzóico (70%, 166 mg, 0,675 mmol), e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi vazada sobre NaHCO₃ aq. sat. e extraída com EtOAc. O extrato orgânico foi lavado com NaHCO₃ aq. sat. (2x), foi submetido a secagem sobre Na₂SO₄, filtrado, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (heptano → heptano/EtOAc 50:50) proporcionou o composto do título (347 mg, 73%).

20

25

5-Bromo-2-[3-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-isoxazol-5-

ilmetoxi]-piridina (K1)

Dissolveram-se 2,5-dibromopiridina (31,4 g, 132 mmol) e o composto **L1** (25,0 g, 102 mmol) em tolueno seco (1,00 L) sob nitrogênio. Adicionaram-se à
5 mistura *tert*-BuONa (14,7 g, 153 mmol), xantfos (3,54 g, 6,12 mmol) e Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (1,83 g, 2,00 mmol). A mistura foi aquecida para refluxo durante a noite, e foi deixada refrigerar para a temperatura ambiente. A mistura foi lavada com NaHCO₃ aq. sat. e salmoura. A
10 camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (EtOAc/heptano 10:90) proporcionou o composto do título (17,4 g, 43%).
LC-MS: t_R = 1,08 min.

15 [3-(2-Cloro-3,6-difluoro-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol (L1)

Uma sol. de 2-cloro-3,6-difluoro-benzaldeído oxima (21,3 g, 111 mmol) em DMF (66,7 ml) foi adicionada gota a gota a uma sol. de NCS (14,9 g, 111
20 mmol) e piridina (1,78 ml) em DMF (222 ml). A mistura foi submetida a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente, e uma sol. de álcool de propargil (4,99 g, 89,1 mmol) em DMF (71 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura de reação foi heated até 85°C, e uma sol. de
25 Et₃N (15,5 ml, 111 mmol) em DMF (89,3 ml) foi adicionada lentamente. A mistura de reação foi submetida a agitação a 85°C durante 60 min, e foi deixada esfriar

para a temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água (533 ml), e foi extraída com EtOAc (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água e salmoura, foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do resíduo por FC (EtOAc/heptano 40:60) proporcionou o composto do título (17,0 g, 78%). LC-MS: t_R = 0,84 min; ES+: 287,12.

Etil éster de ácido 3-(Benzil-tert-butoxicarbonil-amino)-propiônico (M1)

Adicionou-se Boc₂O (5,53 g, 25,3 mmol) a uma sol. de etil éster de *N*-benzil-β-alanina (3,40 ml, 16,9 mmol) e DIPEA (11,6 ml, 67,6 mmol) em CH₂Cl₂ (200 ml) a 0°C. A mistura foi submetida a agitação durante a noite enquanto se aquecia para a temperatura ambiente. A mistura foi refrigerada para 0°C, e foi dividida com HCl 1M aq.. A camada orgânica foi lavada novamente com HCl 1M aq.e com NaHCO₃ aq. sat. A camada orgânica foi submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (EtOAc/heptano 3:20) proporcionou o composto do título (5,16 g, 99%). LC-MS: t_R = 1,02 min.

Ácido 3-(benzil-tert-butoxicarbonil-amino)-propiônico (N1)

Uma mistura de composto **M1** (838 mg, 2,73 mmol) em EtOH (34 ml) e NaOH 1M aq. (13,7 ml) foi sub-

metida a agitação a 70°C durante 2 h. A mistura foi deixada esfriar para a temperatura ambiente, e adicionou-se HCl 1M aq. até ser alcançado um pH = 4. Os solventes foram parcialmente removidos sob pressão re-
5 duzida, e o resíduo aquoso foi extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem sobre MgSO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Secagem sob alto vácuo proporcionou o composto do título
10 bruto (769 mg, rendimento quantitativo) que foi usado sem qualquer outra purificação. LC-MS: t_R = 0,89 min; ES+: 280,33.

**tert-Butil éster de ácido benzil-(2-([2-cloro-5-(2-
metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-carbamoil)-etil)-
15 carbâmico (O1)**

Uma mistura de composto **N1** (769 mg, 2,75 mmol), DMAP (84,1 mg, 0,688 mmol), HOBt (446 mg, 3,30 mmol), DIPEA (1,78 g, 2,36 mmol) e EDC·HCl (1,32 g, 6,88 mmol) em CH₂Cl₂ (65 ml) foi submetida a agitação
20 sob temperatura ambiente durante 45 min. Adicionou-se [2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amina (1,14 g, 4,13 mmol), e a mistura foi submetida a agitação durante a noite. Adicionou-se CH₂Cl₂, e a mistura foi lavada com HCl 1M aq. (2x). A camada orgânica foi
25 submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (MeOH/CH₂Cl₂ 1:99) proporcionou o com-

posto do título (1,12 g, 76%). LC-MS: $t_R = 1,11$ min; ES+: 501,30.

4-[2-(2,6-Dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-benzaldeido

(Q1)

5 Adicionou-se BuLi (1,6M em hexano, 17,0 ml, 26,9 mmol) a uma sol. 1-[2-(4-bromo-fenoxi)-etoxi]-2,6-dicloro-4-metil-benzeno (8,81 g, 23,4 mmol) em THF (91 ml) a -78°C . A mistura foi submetida a agitação durante 10 min a -78°C , e adicionou-se DMF (2,72 ml, 10 35,1 mmol). A mistura foi submetida a agitação a -78°C durante 2,5 h, e adicionou-se NH_4Cl aq. sat. A mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente, e foi extraída com TBME (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, submetidos a secagem 15 sobre MgSO_4 , filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (EtOAc/heptano 1:4) proporcionou o composto do título (3,64 g, 48%). LC-MS: $t_R = 1,07$ min; ES+: 325,03.

Exemplos

20 **Exemplo 1**

Ciclopropil-(2,3-dimetil-benzil)-amida de ácido (rac.)-(3S*, 4R*)-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-4-hidroxi-piperidina-3-carboxílico

25 Uma sol. de composto D1 (51 mg, 0,073 mmol) in dioxane (1 ml) a 0°C foi tratada com HCl (4M em dioxana, 0,5 ml), e a mistura foi submetida a agita-

ção a 0°C durante 2 h. A mistura de reação foi concentrada para secagem. Purificação por FC (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 90:10) proporcionou o composto do título (18 mg, 39%). LC-MS: t_R = 0,96 min; ES+: 597,16.

5 Exemplo 2

[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3S, 4R)-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-4-hidroxi-piperidina-3-carboxílico

Adicionou-se HCl (4M em dioxana, 2,40 ml) a uma sol. de composto D2 (380 mg, 0,499 mmol) em CH₂Cl₂ (2.40 ml) a 0°C. A mistura foi submetida a agitação durante 2 h enquanto se aquecia para a temperatura ambiente, e os solventes foram então removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) proporcionou o composto do título racêmico (249 mg, 75%). Esta mistura foi separada por HPLC de preparação, quiral (Regis Whelk, eluente isocrático B 85%). Obteve-se o composto do título (42 mg, 19%). LC-MS: t_R = 0,96 min; ES+: 663,56. Quiral, HPLC analítico (Regis Whelk, eluente isocrático B 85%): t_R = 33,0 min.

Exemplo 3

[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'S, 4'R)-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico

Dissolveu-se o composto D3 (1,132 g, 1,485 mmol) em CH₂Cl₂ (7,40 ml). A sol. foi refrigerada para 0°C. Adicionou-se HCl (4M em dioxana, 7,40 ml) gota a gota à mistura. A mistura foi submetida a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente, e foi vazada cuidadosamente em uma mistura de NaHCO₃ aq. sat. e EtOAc. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (CH₂Cl₂ para CH₂Cl₂/MeOH 90:10) proporcionou o composto do título racêmico ainda misturado com pouco gel de sílica. Esta mistura foi diluída com CH₂Cl₂, e filtrada sobre algodão. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida para proporcionarem o composto do título racêmico, puro (904 mg, 92%). Este racemato foi separado por HPLC analítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 45%). Obteve-se o composto do título (350 mg, 42%). LC-MS: t_R = 0,94 min; ES+: 662,43. Quiral, HPLC analítico (Chiralpack AD, eluente isocrático B 65%): t_R = 11,4 min.

Exemplo 4

[2-Cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'S, 4'R)-6-[3-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico

Dissolveu-se o composto D4 (275 mg, 0,349

mmol) em CH₂Cl₂ (1,75 ml). A sol. foi refrigerada para 0°C. Adicionou-se HCl (4M em dioxana, 1,75 ml) gota a gota à mistura. A mistura foi submetida a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente, e foi cuidadosamente vazada em uma mistura de aq. sat., NaHCO₃ e EtOAc. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 90:10) proporcionou o composto do título racêmico (162 mg, 67%). Este racemato foi separado por HPLC analítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 50%). Obteve-se o composto do título (45 mg, 30%). LC-MS: t_R = 0,92 min; ES+: 687,63. HPLC analítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 50%): t_R = 11,5 min.

Exemplo 5

[2-Cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'S, 4'R)-6-[(R)-3-(2,6-Dicloro-4-metil-fenoxi)-pirrolidin-1-il]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico

Dissolveram-se os compostos D5 (1,29 g, 1,64 mmol) em CH₂Cl₂ (8,2 ml). A sol. foi refrigerada para 0°C. Adicionou-se à mistura HCl (4M em dioxana, 8,2 ml) gota a gota. A mistura foi submetida a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente, e foi vazada cuidadosamente em uma mistura de NaHCO₃ aq. sat. e EtO-

Ac. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄, filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (CH₂Cl₂ para CH₂Cl₂/MeOH 90:10) proporcionou o composto do título ainda misturado com o seu correspondente estereoisômero e com pequena quantidade de sílica gel. Esta mistura foi diluída com CH₂Cl₂, e filtrada sobre algodão. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida para proporcionarem o composto do título puro misturado com seu correspondente diastereoisômero (904 mg, 80%). Parte desta mistura (150 mg) foi separada por HPLC analítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 50%). Obteve-se o composto do título (50 mg, 33%). LC-MS: t_R = 0,81 min; ES+: 689,66. HPLC analítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 50%): t_R = 10,7 min.

Exemplo 6

[5-Cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetil]-ciclopropil-amida de ácido (3'S, 4'R)-6-[2-(2,6-Dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico

Dissolveu-se o composto D6 (920 mg, 1,18 mmol) em CH₂Cl₂ (5,9 ml). A sol. foi refrigerada para 0°C. Adicionou-se HCl (4M em dioxana, 5,9 ml) gota a gota à mistura. A mistura foi submetida a agitação durante 1 h sob temperatura ambiente, e foi vazada cuida-

dosamente em uma mistura de. NaHCO₃ aq. sat e EtOAc. A
mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos
combinados foram submetidos a secagem sobre Na₂SO₄,
filtrados, e os solventes foram removidos sob pressão
5 reduzida. Purificação do bruto por FC (CH₂Cl₂ para
CH₂Cl₂/MeOH 90:10) proporcionou o composto do título
ainda misturado em seus correspondente estereoisômero e
com pequena quantidade de sílica gel. Esta mistura foi
diluída com CH₂Cl₂, e filtrada sobre algodão. Os sol-
10 ventes foram removidos sob pressão reduzida para pro-
porcionarem o composto do título puro, misturado com
seu correspondente diastereoisômero (682 mg, 85%).
Parte desta mistura (80 mg) foi separada por HPLC ana-
lítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B
15 50%). Obteve-se o composto do título (31 mg, 39%).
LC-MS: t_R = 0,88 min; ES+: 679,23. HPLC analítico,
quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 50%): t_R =
16,4 min.

Exemplo 7

20 **[5-Cloro-2-(3-metoxi-propil)-1-oxi-piridin-4-ilmetil]-
ciclopropil-amida de ácido (3'S, 4'R)-6-[2-(2,6-
dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',
5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico**

Dissolveu-se o composto **D7** (347 mg, 0,500
25 mmol) em CH₂Cl₂ (2,5 ml). Adicionou-se HCl (4M em dio-
xana, 2,50 ml) gota a gota à solução. A mistura foi
submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1

h, e foi vazada cuidadosamente sobre uma mistura de NaHCO₃ e EtOAc aq. sat. A mistura foi extraída com EtOAc, submetida a secagem sobre Na₂SO₄, filtrada, e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. Purificação do bruto por FC (CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1) proporcionou o composto do título ainda misturado com sílica gel. Esta mistura foi recolhida em CH₂Cl₂, e filtrada sobre algodão, a qual proporcionou o composto do título racêmico (266 mg, 77%). Parte deste racemato (83 mg) foi separado por HPLC analítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 50%). Obteve-se o composto do título (29 mg, 35%). HPLC analítico, quiral (Chiralpack AD, eluente isocrático B 50%): t_R = 31,1 min.

15 **Ensaio Biológicos**

1. Ensaio imunológico enzimático (EIA) para avaliar o acúmulo de AngI e inibição de renina

1.1 Preparação de conjugado AngI-BSA

Dissolveram-se 1,3 mg (1 μmol) de AngI [1-10 (Bachem, H-1680)] e 17 mg (0,26 μmol) de BSA (Fluka, 05475) em 4 ml de tampão de fosfato 0,1M, pH 7,4, depois do que se adicionaram 2 ml de uma diluição 1:100 de glutaraldeído em H₂O (Sigma G-5882) gota a gota. A mistura foi incubada durante a noite a 4°C, então dialisada contra 2 litros de NaCl 0,9%, duas vezes durante 4 h sob temperatura ambiente, seguida por diálise contra 2 litros de PBS 1X durante a noite sob temperatura

ambiente. A solução foi então filtrada com um filtro de seringa, 0,45 μm (Nalgene, Cat. No. 194-2545). O conjugado pode ser então armazenado em tubos de polipropileno em azida de sódio a 0,05% a 4°C durante pelo menos 12 meses.

1.2 Preparação de MTP revestido de BSA-AngI

Incubaram-se placas de microtitulação (MPT384, MaxiSorp™, Nunc) durante a noite a 4°C com 80 μl de conjugado AngI (1-10)/BSA, diluído 1:100'000 em PBS 1X em um béquer de teflon (a diluição exata dependente do lote do conjugado), esvaziou-se, preencheu-se com 90 μl de solução de bloqueio [0,5% BSA (Sigma A-2153) em PBS 1X, 0,02% NaN_3], e incubou-se durante pelo menos 2 h sob temperatura ambiente, ou durante a noite a 4°C. Revestiram-se MTP de 96 cavidades (MaxiSorp™, Nunc) com 200 μl de conjugado e bloquearam-se com 250 μl de solução de bloqueio como anteriormente, exceto que a solução de bloqueio continha BSA a 3%. As placas podem ser armazenadas em solução de bloqueio a 4°C durante 1 mês.

1.3 AngI-EIA em MTP de 384 cavidades

As MTP revestidas com AngI (1-10)/BSA foram lavadas 3 vezes com tampão de lavagem (PBS 1X, 0,01% Tween 20) e preenchidas com 75 μl de solução de anticorpo primária (anti-soro anti-AngI, pré-diluído 1:10 em soro de cavalo), diluído para uma concentração final de 1:100'000 em tampão de ensaio (PBS 1X, 1mM EDTA, 0,1% BSA, pH 7,4). Adicionaram-se 5 μl de da rea-

ção de renina (ou padrões em tampão de ensaio) (vide adiante) à solução anticorpo primária e as placas foram incubadas durante a noite a 4°C. Depois da incubação as placas foram lavadas 3 vezes com tampão de lavagem e
5 incubadas com anticorpo secundário [anti-coelho IgG, encadeado a peroxidase de raiz-forte (Amersham Bioscience, NA 934V), diluído 1:2'000 em tampão de lavagem] durante 2 h sob temperatura ambiente. As placas foram lavadas 3 vezes com tampão de lavagem e então incubadas
10 durante 1 h sob temperatura ambiente com solução de substrato [1,89mM ABTS (2.2'-azino-di-(3-etil-benzotiazolinsulfonato)] (Roche Diagnostics, 102 946) e 2,36mM H₂O₂ [30%, (Fluka, 95300] em tampão de substrato (acetato de sódio a 0,1M, 0,05M fosfato diidrogênio de
15 sódio, pH 4,2). O OD da placa foi lido a 405 nm em uma leitora de microplacas (FLUOStar Optima, proveniente da BMG). A produção de AngI durante a reação de renina foi quantificada por meio de comparação do OD da amostra com o OD de uma curva padrão de AngI(1-10), medida
20 em paralelo.

2. Ensaio de inibição de renina primário: IC₅₀ em tampão, MTP de 384 cavidades

O ensaio de renina foi adaptado a partir de um ensaio descrito anteriormente (Fischli W. et al.,
25 *Hypertension*, **1991**, 18:22-31) e consiste de duas etapas: na primeira etapa, renina humana recombinante é incubada com seu substrato (substrato de renina de tetradecapeptídio humano comercial) para criar o produto

Angiotensin I (AngI). Na segunda etapa, o AngI acumulado é medido por um ensaio imunológico (ensaio imunológico enzimático, EIA). A descrição detalhada deste ensaio encontra-se exposta adiante. O EIA é muito sensível e bem adequado para medições de atividade de renina em tampão ou no plasma. Devido à baixa concentração de renina usada neste ensaio (2 fmol por tubo de ensaio ou 10 pM) é possível medir afinidades inibidoras neste ensaio primário taé baixa concentração de pM.

10 **2.1 Metodologia**

Renina humana recombinante (3 pg/ μ l) em tampão de ensaio (PBS 1X, 1mM EDTA, 0,1% BSA, pH 7,4), substrato de tetradecapeptídeo humano (1-14) (Bachem, M-1120) [5 μ M em 10 mM HCl], sulfato de hidroxiquinolina (Fluka, 55100) [30 mM em H₂O] e tampão de ensaio foram pré-misturados a 4°C sob uma proporção de 100:30:10:145. Transferiram-se 47,5 μ l por cavidade desta pré-mistura para placas de polipropileno (MTP384, Nunc). Dissolveram-se compostos de teste e diluíram-se em 100% DMSO e adicionaram-se 2,5 μ l à pré-mistura, então incubaram-se a 37°C durante 3 h. Ao final do período de incubação, transferiram-se 5 μ l da reação de renina (ou padrões de tampão de ensaio) para ensaios EIA (tais como descritos anteriormente) e quantificou-se a AngI produzida por renina. A percentagem de inibição de renina (diminuição de AngI) foi calculada para cada concentração de composto e determinou-se a concentração de inibição de renina que inibiu a atividade enzimática

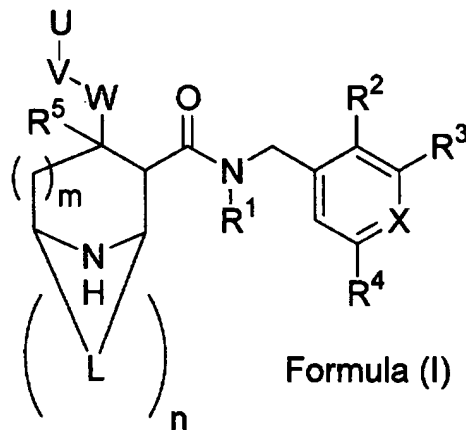
em 50% (IC_{50}). Os valores IC_{50} dos compostos dos Exemplos estão abaixo de 100 nM. Além disso, os compostos exibem uma biodisponibilidade muito boa e são metabolicamente mais estáveis do que os compostos da técnica anterior.

Exemplos de inibição:

Composto do Exemplo No.	Valores de IC_{50} [nM]
1	0,18
3	0,12
5	0,15
7	0,23

REIVINDICAÇÕES

1 - Composto, **caracterizado por** compreender a fórmula (I)

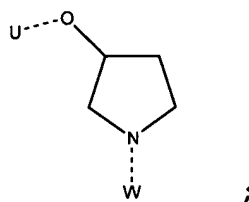


5 em que

X representa CH, N, ou N^+-O^- ;

W representa um fenil *para*-substituído, um piridinil *para*-substituído ou um tiazolil,

V representa $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-A-$, $-CH_2-\bar{A}-CH_2-$, $-\bar{A}-$
 10 CH_2CH_2- , $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-A-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-A-CH_2CH_2-$, $-$
 $CH_2CH_2-A-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-A-$, $-A-CH_2CH_2-B-$ (preferred), $-$
 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-A-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-A-CH_2CH_2CH_2-$, $-$
 $CH_2CH_2-A-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-A-CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-A-$, $-A-$
 $CH_2CH_2CH_2-B-$, $-CH_2-A-CH_2CH_2-B-$, $-A-CH_2CH_2-B-CH_2-$, $-A-$
 15 $CH_2CH_2CH_2-B-CH_2-$, $-CH_2-A-CH_2CH_2CH_2-B-$, ou $-O-CH_2-Q-$, em
 que Q é ligado ao grupo U da fórmula (I), ou V repre-
 senta um pirrolidinil da fórmula:



U representa aril não-substituído, especialmente fenil; aril mono-, di-, tri- ou tetra-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de C₁₋₇-alquila, -CF₃, ha-

5 logênio, e hidroxil-C₁₋₇-alquila; ou heteroarila de cinco elementos com dois heteroátomos selecionados independentemente a partir do nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que o dito radical de heteroaril é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído, em que os substitu-

10 intes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, -CF₃, -OCF₃, e halogênio;

Q representa um heteroaril de cinco elementos com dois ou três heteroátomos selecionados independentemente a

15 partir do O e N,;

L representa -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(R⁶)-CH₂-, -CH₂-N(R⁷)-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, ou -CH₂-S-CH₂-;

A e B representam independentemente um do outro -O- ou -S-;

20 R¹ representa C₁₋₇-alquila ou cicloalquila;

R² representa halogênio ou C₁₋₇-alquila;

R³ representa hidrogênio, halogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, ou -CF₃;

R⁴ representa hidrogênio; C₁₋₇-alquila-O-(CH₂)₀₋₄-CH₂-;

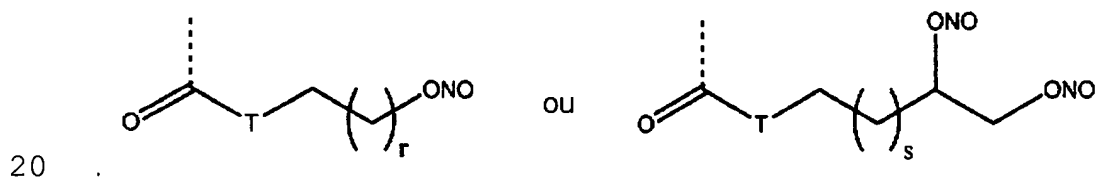
25 CF₃-O-(CH₂)₀₋₄-CH₂-; R'₂N-(CH₂)₀₋₄-CH₂-, em que R' é selecionado independentemente a partir do grupo que consiste de hidrogênio, C₁₋₇-alquila (opcionalmente substituído por um a três flúores), ciclopropil (opcionalmen-

te substituído por um a três flúores), ciclopropil-C₁₋₇-
 alquila (opcionalmente substituído por um a três flúo-
 res), e -C(=O)-R'' em que R'' é C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-
 alcoxila, -CF₃, -CH₂-CF₃, ou ciclopropil; ou R¹³-C(=O)-
 5 (O)₀₋₁-(CH₂)₀₋₄-, em que R¹³ é C₁₋₄-alquila, C₁₋₄-alcoxila,
 ou ciclopropil; em que R' e R'' preferentemente os dois
 não representam simultaneamente hidrogênio;

R⁵ representa hidroxila, C₁₋₇-alcoxila, hidroxila-C₁₋₇-
 alquila, dihidroxila-C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-
 10 alquila, C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, hidro-
 xila-C₁₋₇-alcoxila-C₁₋₇-alquila, carbamoil-C₁₋₇-alcoxila,
 ou C₁₋₇-alquila-carboniloxila;

R⁶ representa -H, -CH₂OR⁹, -CH₂NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸COR⁹, -
 CH₂NR⁸SO₂R⁹, -CO₂R⁹, -CH₂OCONR⁸R⁹, -CONR⁸R⁹, -
 15 CH₂NR⁸CONR⁸R⁹, -CH₂SO₂NR⁸R⁹, -CH₂SR⁹, -CH₂SOR⁹, ou -
 CH₂SO₂R⁹;

R⁷ representa -R⁹, -COR⁹, -COOR¹¹, -CONR⁸R⁹, -
 C(NR⁸)NR⁸R⁹, -CSNR⁸R⁹, -SO₂R⁹, ou -SO₂NR⁸R⁹; ou R⁷ repre-
 senta um radical da fórmula:



em que T representa -CH₂-, -NH- ou -O-, r é um inteiro
 de 1 até 6 e s é um inteiro a partir de 1 até 4;

R⁸ e R⁸' independentemente representam hidrogênio, C₁₋₇-
 alquila, C₂₋₇-alquenila, cicloalquila, ou cicloalquila-
 25 C₁₋₇-alquila, em que C₁₋₇-alquila, cicloalquila, e ciclo-

alquila-C₁₋₇-alquila pode ser substituído por um, dois, ou três halogênios;

R⁹ representa hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila, ou cicloalquila-C₁₋₇-alquila, em que C₁₋₇-alquila, cicloalquila, e cicloalquila-C₁₋₇-alquila podem ser mono-, di- ou tri-substituídos, em que os substituintes são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, -OCOR¹², -COOR¹², C₁₋₇-alcoxila, ciano, SO₂R¹², -CONR¹²R^{12'}, morfolin-4-il-CO-, ((4-C₁₋₇-alquila)piperazin-1-il)-CO-, -NHC(NH)NH₂, -NR¹⁰R^{10'}, e C₁₋₇-alquila, com a condição de que um átomo de carbono esteja vinculado no máximo a um heteroátomo no caso deste átomo de carbono ser sp³-hibridizado;

R¹⁰ e R^{10'} independentemente representam hidrogênio, C₁₋₇-alquila, cicloalquila, cicloalquila-C₁₋₇-alquila, hidroxila-C₁₋₇-alquila, -COOR⁹, ou -CONH₂;

R¹¹ representa halogênio, C₁₋₇-alquila, C₁₋₇-alcoxila, -CF₃, ou hidrogênio;

R¹² e R^{12'} independentemente representam hidrogênio, C₁₋₇-alquila, C₂₋₇-alquenila, cicloalquila, ou cicloalquila-C₁₋₇-alquila, em que C₁₋₇-alquila, cicloalquila, e cicloalquila-C₁₋₇-alquila pode ser substituído por um, dois, ou três halogênios;

n representa o inteiro 0 ou 1; e

m representa o inteiro 0 ou 1, com a condição de que m represente o inteiro 1 se n representar o inteiro 1; e os seus sais.

2 - Composto, de acordo com a reivindica-

sentar $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{CO}_2\text{H}$, ou um sal de tal composto.

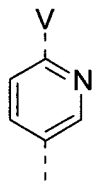
8 - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado por** R^7 representa $-\text{H}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CONHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$, ou $-\text{CONHC}(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, ou um sal de tal composto.

9 - Composto, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado por** R^7 representar $-\text{H}$, ou um sal de tal composto.

10 10 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado por** L representar $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, ou um sal de tal composto.

15 11 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado por** R^1 representar ciclopropila, ou um sal de tal composto.

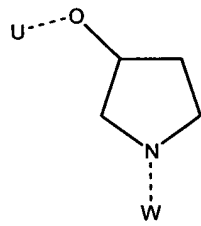
12 - Composto, , de acordo com as reivindicações 1 a 11, **caracterizado por** W representar um fenil *para*-substituído, ou



20 , ou um sal de tal composto.

13 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado por** V representar $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Q}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ em que a parte $-\text{CH}_2$ de $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ é ligada ao grupo W da fórmula (I), ou

25



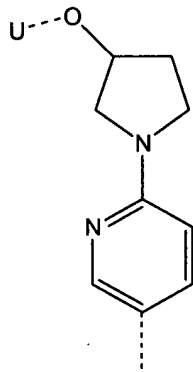
, ou um sal de tal composto .

14 - Composto, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado por** V representar $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ ou $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Q}-$, ou um sal de tal composto.

5 15 - Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado por** Q representar um isoxazolil ou um oxadiazolil, ou um sal de tal composto.

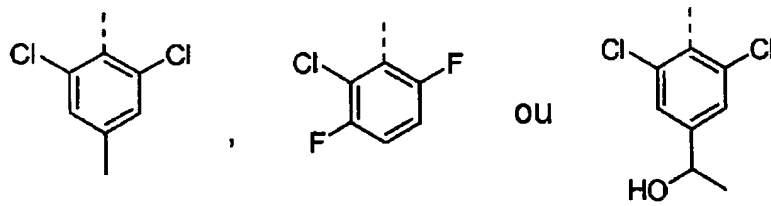
10 16 - Composto, de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado por** Q representar um isoxazolil, ou um sal de tal composto.

17 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado por** V-W representar:



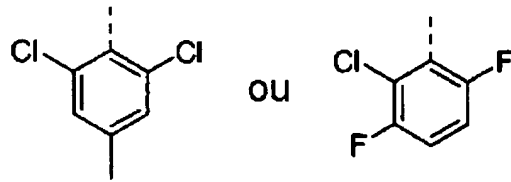
15 , ou um sal de tal composto.

18 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado por** U representar:



, ou um sal de tal composto.

19 - Composto, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado por** U representar



5 , ou um sal de tal composto.

20 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizado por** R² representar Cl, e R³ representa hidrogênio, ou um sal de tal

10 composto.

21 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 3 a 20, **caracterizado por** R⁴ representar CH₃-O-(CH₂)₂₋₃- ou CH₃-C(=O)-NH-CH₂-CH₂-, ou um sal de tal composto.

15 22 - Composto, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** R⁴ representar -CH₂CH₂CH₂-O-CH₃ ou -CH₂CH₂-O-CH₃.

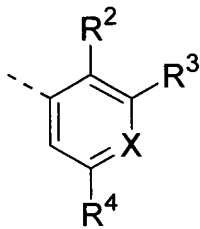
20 23 - Composto, de acordo com a reivindicação 22, **caracterizado por** R⁴ representar -CH₂CH₂-O-CH₃, ou um sal de tal composto.

24 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado por** R⁵ repre-

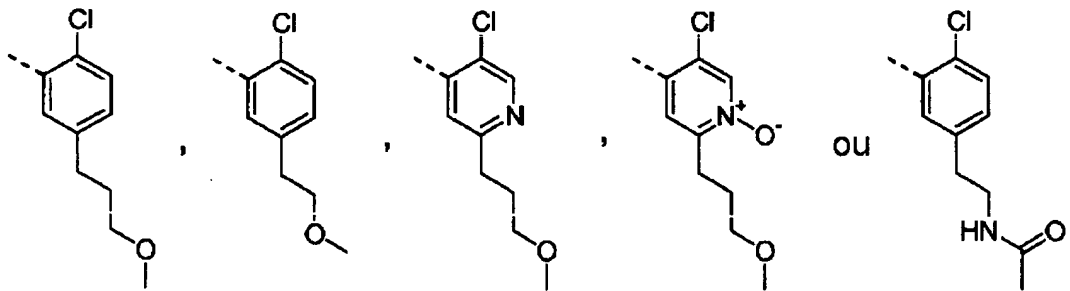
sentar hidroxila, ou um sal de tal composto.

25 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado por** n representar o inteiro 0, ou um sal de tal composto.

5 26 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 5 a 19 e 24 a 25, **caracterizado por** a metade



representar uma das seguintes possibilidades:



10

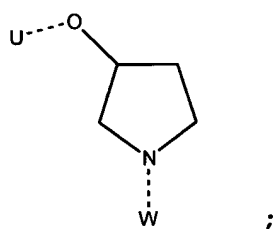
ou um sal de tal composto.

27 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por**

X representar CH, N, ou N^+-O^- ;

15 W representar um fenil *para*-substituído ou um piridinil *para*-substituído,

V representar $-A-CH_2CH_2-B-$ ou $-O-CH_2-Q-$, em que Q é ligado ao grupo U da fórmula (I), ou V representar um pirrolidinil da fórmula:



U representar fenil tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de C₁₋₇-alquila e halogênio;

5 Q representa um isoxazolil;

A e B representarem, os dois, -O-;

R¹ representa ciclopropila;

R² representar halogênio ou C₁₋₇-alquila;

R³ representar hidrogênio ou C₁₋₇-alquila;

10 R⁴ representar C₁₋₇-alquila-O-(CH₂)₀₋₄-CH₂-;

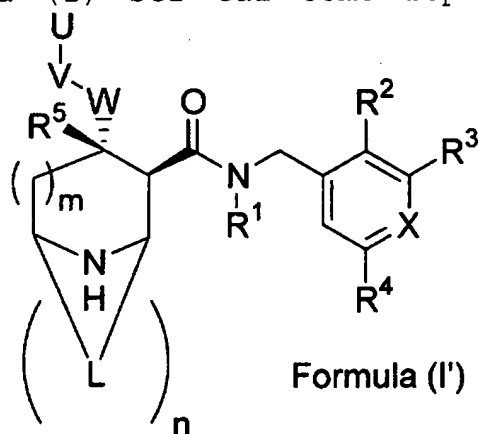
R⁵ representar hidroxila;

n representar o inteiro 0; e

m representar o inteiro 1

ou um sal de tal composto.

15 28 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, ou um sal do mesmo, **caracterizado por** a configuração absoluta de um composto da fórmula (I) ser tal como representada para a fórmula



Formula (I')

(I'):

29 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser ciclopropil-(2,3-dimetilbenzil)-amida de ácido (3*S**, 4*R**)-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-4-hidroxi-piperidina-3-carboxílico, ou um sal de tal composto.

30 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser selecionado a partir de:
[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3*S*, 4*R*)-4-{4-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-4-hidroxi-piperidina-3-carboxílico,

[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico,

[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[3-(2-cloro-3,6-difluoro-fenil)-isoxazol-5-ilmetoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico,

[2-cloro-5-(2-metoxi-etil)-benzil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[(*R*)-3-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-pyrrolidin-1-il]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico,

[5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-ilmetil]-ciclopropil-amida de ácido (3'*S*, 4'*R*)-6-[2-(2,6-dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-

carboxílico, e

[5-cloro-2-(3-metoxi-propil)-1-oxi-piridin-4-ilmetil]-
ciclopropil-amida de ácido (3'S, 4'R)-6-[2-(2,6-
dicloro-4-metil-fenoxi)-etoxi]-4'-hidroxi-1',2',3',4',
5 5',6'-hexaidro-[3,4']bipiridinil-3'-carboxílico,
ou sais de tais compostos.

31 - Composição farmacêutica, **caracteriza-**
da por compreender um composto conforme descrito em
qualquer uma das reivindicações 1 a 30, ou um sal far-
10 maceuticamente aceitável do mesmo, e um material carre-
ador farmacêuticamente aceitável.

32 - Composto conforme descrito em qual-
quer uma das reivindicações 1 a 30, ou um sal farmaceu-
ticamente aceitável do mesmo, ou uma composição farma-
15 cêutica conforme descrita na reivindicação 31, **caracte-**
rizados por serem para o uso como um medicamento.

33 - Uso de um composto, conforme descrito
em qualquer uma das reivindicações 1 a 30, ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado por**
20 ser para a preparação de uma composição farmacêutica
para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades sele-
cionadas a partir de hipertensão, falha cardíaca con-
gestiva, hipertensão pulmonar, insuficiência renal, is-
quemia renal, falha renal, fibrose renal, insuficiência
25 cardíaca, hipertrofia cardíaca, fibrose cardíaca, is-
quemia do miocárdio, cardiomiopatia, glomerulonefrite,
cólica renal, complicações resultantes de diabetes,

tais como nefropatia, vasculopatia e neuropatia, glaucoma, pressão intra-ocular elevada, aterosclerose, restenose após angioplastia, complicações em seguida a cirurgia vascular ou cardíaca, disfunção erétil, hiperaldosteronismo, fibrose pulmonar, esclerodermia, ansiedade, distúrbios cognitivos, complicações de tratamentos com agentes imunossupressores, e outras enfermidades relacionadas com o sistema renin-angiotensina.

RESUMOCOMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE O COMPREENDEE SEU USO

A invenção refere-se a novos derivados de amina e ao seu uso como ingredientes ativos na preparação de composições farmacêuticas. A invenção também tem a ver com aspectos relacionados que incluem processos para a preparação dos compostos, composições farmacêuticas que contêm um ou mais de tais compostos e especialmente ao seu uso como inibidores de renina.