

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

(21) PI 0712233-0 A2



(22) Data de Depósito: 31/05/2007
(43) Data da Publicação: 10/01/2012
(RPI 2140)

(51) Int.CI.:

C07C 233/05
C07C 233/10
C07C 233/43
C07C 311/16
A61K 31/16

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIV) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (I); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIVa) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (Ia); E MÉTODO DE PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO

(30) Prioridade Unionista: 02/06/2006 US 810,292

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): David M. Blum (Falecido), Joseph Zeldis, Mel Jennings, Ronald S. Michalak, Timothy Doyle

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2007012814 de 31/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/143014de 13/12/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIV) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (I); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIVa) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (Ia); E MÉTODO DE PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO Trata-se de novos métodos para a preparação de derivados de ácido glutâmico de fórmula (1) e os intermediários dos mesmos e aos referidos compostos preparados pelos novos métodos.

“MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIV) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (I); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIVa) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (Ia); E MÉTODO DE PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO”

10 No transcorrer deste pedido são citadas diversas publicações. As descrições das referidas publicações encontram-se integralmente incorporadas no presente por referência de modo a mais amplamente descrever o estado da técnica como conhecem os versados na técnica na data da invenção ora descrita e reivindicada.

15

Referência cruzada aos pedidos relacionados

O presente pedido reivindica os benefícios de prioridade nos termos do 35 U.S.C. §119(e) para o pedido de patente Número de série U.S. 60/810,292 depositado em 02 de 20 Junho de 2006 e que se encontra aqui incorporado integralmente por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos métodos para a preparação de derivados de ácido glutâmico e intermediários dos mesmos. Os derivados de ácido glutâmico são úteis como inibidores de metaloproteinase.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As metaloproteinases, incluindo metaloproteinases

matrizes e agrecanases, são conhecidas por desempenharem um papel na ruptura do tecido conectivo. As metaloproteinases matrizes ("MMPs") constituem a superfamília das enzimas proteolíticas que são geneticamente relacionadas e capazes de degradar quase todos os constituintes da matriz extracelular e membrana basal que restringe o movimento celular. As agrecanases são membros da família das proteínas ADAMTS (uma disintegrina e metaloproteinase com motivos trombospondina). Agrecanase-1 e agrecanase-2 foram designadas ADAMTS-4 e ADAMTS-5, respectivamente (Tang B.L., *Int J Biochem Cell Biol* 2001, 33, 33-44). A família ADAMTS está envolvida na clivagem de agrecan, um componente de cartilagem também conhecido como o grande proteoglicano de agregação de sulfato de condroitina (Abbaszade I. et al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23443-23450), processamento de procolágeno (Colige A. et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 2374-2379), angiogênese (Vazquez F. et al., *J Biol Chem* 1999, 274, 23349-23357), inflamação (Kuno K. et al., *J Biol Chem* 1997, 272, 556-562) e invasão de tumor (Masui T. et al., *J Biol Chem* 1997, 272, 556-562). Também a MMPs mostrou que pode clivar a agrecan.

A perda de agrecan esteve implicada na degradação da cartilagem articular em doenças artríticas, por exemplo, osteoartrite é uma doença debilitante que afeta pelo menos 30 milhões de Americanos. A degradação da cartilagem articular e a dor crônica resultante pode reduzir gravemente a qualidade de vida. Uma característica precoce e importante do processo da osteoartrite é a perda de agrecan a partir da

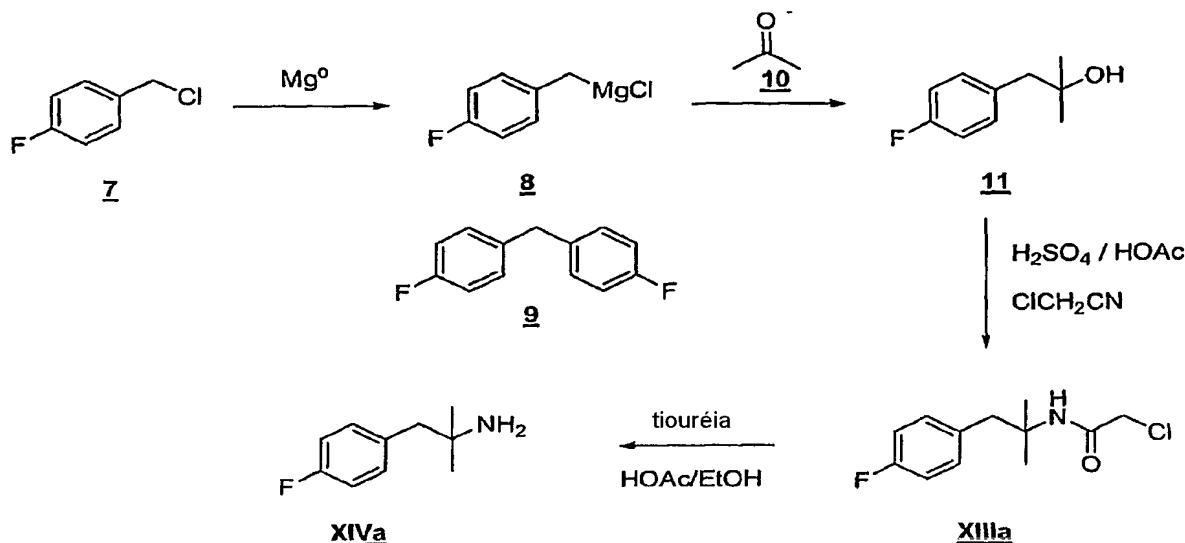
matriz extracelular, resultando em deficiências nas características bioquímicas da cartilagem. Da mesma forma, as MMPs e as agrecanases são conhecidas por desempenhar um papel em diversas desordens nas quais a degradação ou a 5 destruição da proteína extracelular, tal como câncer, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica ("DPOC"), aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, ulceração da córnea e outras doenças da superfície ocular, hepatite, aneurismas aórticos, tendinite, 10 doenças do sistema nervoso central, cicatrização anormal de lesão, angiogênese, restenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença de hospedeiro com relação a enxerto, diabetes, doença de intestino inflamatório, choque, degeneração do disco intervertebral, derrame, osteopenia e 15 doenças periodontais.

Os derivados de ácido glutâmico e a preparação dos mesmos são descritos nos pedidos de patente US comumente cessionados de números de série 60/697,590, depositado em 11 de Julho de 2005, e 60/726,441, depositado em 13 de Outubro 20 de 2005, e em WO2007/008994 e WO/2007/044100.

Em uma tentativa de sintetizar uma chave intermediária XIVa de acordo com o Esquema 1, foi observado que a etapa de Grignard foi difícil de controlar. Por exemplo, a formação do reagente de Grignard 8 algumas vezes 25 não foi confiável. Adicionalmente, foi difícil se evitar ou limitar a formação de produto de homoacoplamento 9. Assim, há ainda a necessidade de se encontrar um método mais eficaz que possa ser adequado para a fabricação comercial dos

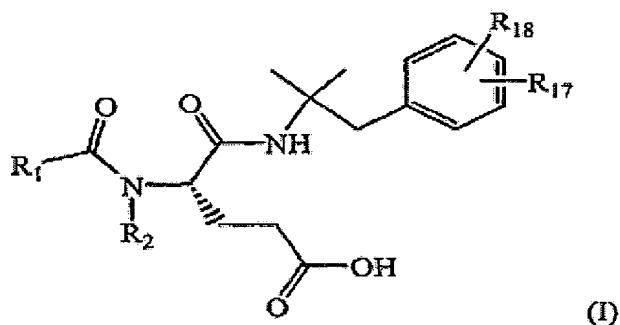
derivados de ácido glutâmico e intermediários dos mesmos.

Esquema 1



SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção proporciona novos métodos como descrito nas reivindicações anexas para preparar um composto de fórmula (I) e intermediários dos mesmos, ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,



onde:

R₁ é fenila, heteroarila, bifenila, arila
10 bicíclica, arila tricíclica, heteroarila bicíclica, ou
heteroarila tricíclica, cada um dos quais opcionalmente

substituído com um ou mais de R₅ ou R₆, e quando R₁ é substituído com mais de um de R₅ ou R₆, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₂ é hidrogênio, alquila (C₁-C₅), alquenila (C₂-C₆), 5 alquinila (C₂-C₆), -(CH₂)_nR₁₁, -OH, ou -O-alquila (C₁-C₆);

R₅ é arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, -S-heteroarila, -NH-arila, -NH-heteroarila, -C(=O)-alquila (C₁-C₆), -C(=O)-arila, -C(=O)-heteroarila, -SO₂-alquila (C₁-C₆), 10 -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂NH-arila, -SO₂NH-heteroarila, -NSO₂-alquila (C₁-C₆), -NSO₂-arila, -NSO₂-heteroarila, -NHC(=O)-arila, -NHC(=O)-heteroarila, -C(=O)NH-arila, -C(=O)NH-heteroarila, alquila (C₁ - C₆), -O-alquila (C₁-C₆), -S-alquila (C₁-C₆), -NH-alquila (C₁-C₆), -15 NHC(=O)-alquila (C₁-C₆), -C(=O)NH-alquila (C₁-C₆), -O-cicloalquila (C₁-C₆), -S-cicloalquila (C₁-C₆), -NH-cicloalquila (C₁-C₆), ou -C(=O)NH-cicloalquila (C₁-C₆); cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituída com 20 um ou mais de R₆, e quando R₅ é substituído com mais de um R₆, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₆ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -OH, -SH, -NR₇R₈, -C(=O)NR₇R₈, -NR₈C(=O)R₇, -NR₈CO₂R₇, -CO₂R₇, -C(=O)R₇, -SO₂-alquila (C₁-C₆), -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, 25 -SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈, -SO₂NR₇R₈; alquila (C₁-C₆), -O-alquila (C₁-C₆), -S-alquila (C₁-C₆), -NH-alquila (C₁-C₆), -NHC(=O)-alquila (C₁-C₆), -C(=O)NH-alquila (C₁-C₆), -O-cicloalquila (C₁-C₆), -S-cicloalquila (C₁-C₆), -NH-cicloalquila (C₁-C₆),

-NHC(=O)-cicloalquila (C₁-C₆), -C(=O)NH-cicloalquila (C₁-C₆), heterocicloalquila, -alquila (C₁-C₆)-OR₇, alquinila (C₂-C₆), alquenila (C₂-C₆), -O-alquila (C₁-C₆)-cicloalquila, -O-alquenila, -O-alquila (C₁-C₆) substituída com arila, arila, 5 heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquenila, ou alquinila opcionalmente substituída com um ou mais de R₁₃ e quando R₆ é substituído com mais de um R₁₃, os 10 substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₇ e R₈ são cada um dos quais independentemente hidrogênio, alquila (C₁-C₆), arila, heteroarila, alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila, -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila; ou R₇ e R₈ junto com o átomo de 15 nitrogênio ao qual os mesmos são ligados podem formar um grupo cílico de cinco a sete membros contendo cerca de 3 heteroátomos, cada um dos quais independentemente selecionado a partir de N, O, ou S;

R₁₃ é halogênio, -O-alquila (C₁-C₆), -CO₂H, -OH, 20 -CF₃, hidrogênio, alquila (C₁-C₆), arila, heteroarila, alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila, cicloalquila substituída com -OH, arila substituída com -NH₂, arila substituída com -O-alquila (C₁-C₆), -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila;

R₁₇ e R₁₈ são cada um dos quais independentemente hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, alquila (C₁-C₆), alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), arila, heteroarila, cicloalquila, -(CH₂)_nR₁₁, ou -O-alquila (C₁-C₆);

R_{11} é arila, heteroarila, ou cicloalquila; e n é 0, 1, 2, 3, ou 4.

Em um outro aspecto, a presente invenção proporciona derivados de ácido glutâmico e intermediários 5 dos mesmos, ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo preparados pelos referidos novos métodos.

DESCRIÇÃO ADICIONAL DA PRESENTE INVENÇÃO

Definições

Todas as citações de um grupo, tal como alquila, 10 são entendidas para os objetivos da presente especificação englobar ambas as formas substituída e não substituída.

O termo "alquila", como usado aqui, seja usado isoladamente ou como parte de um outro grupo, se refere a 15 uma cadeia de hidrocarboneto alifática saturada substituída ou não substituída e inclui, mas não é limitado a, cadeias retilíneas e ramificadas contendo de 1 a 12 átomos de carbono, ou em alguns casos, de 1 a 6 átomos de carbono, a não ser que explicitamente especificado o contrário. Por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, i- 20 butila e t-butila são englobados pelo termo "alquila" alquila (C_1-C_6) inclui grupos alifáticos de cadeia retilínea ou ramificada dotados de 1 a 6 carbonos. Especificamente incluída na definição de "alquila" estão as referidas cadeias de hidrocarboneto alifático que são opcionalmente 25 substituídas. Em uma modalidade, uma alquila é opcionalmente substituída com um ou mais dos grupos a seguir: -V- halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V- alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo,

-V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C₁-C₆) não substituída, ou arila não substituída; e onde 5 cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C₁-C₆). Cada referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

O número de átomos de carbono como usado nas 10 definições aqui se refere a uma estrutura de carbono e ramificação de carbono, mas não inclui átomos de carbono dos substituintes, tais como alcóxi substituições e semelhante.

O termo "alquenila", como usado aqui, seja usado isoladamente ou como parte de um outro grupo, se refere a 15 uma cadeia de hidrocarboneto etenicamente insaturada substituída ou não substituída e inclui, mas não é limitado a, cadeias retilíneas e ramificadas dotadas de 2 a 8 átomos de carbono e contendo pelo menos uma ligação dupla. Em uma modalidade, a fração alquenila é dotada de 1 ou 2 ligações 20 duplas. As referidas frações alquenila podem existir nas conformações E ou Z e os compostos da presente invenção incluem ambas as conformações. Alquenila (C₂-C₆) inclui uma cadeia retilínea ou ramificada de 2 a 6 carbonos dotada de pelo menos uma ligação dupla de carbono-carbono. 25 Especificamente incluída na definição de "alquenila" estão as referidas cadeias de hidrocarboneto alifático que são opcionalmente substituídas. Em uma modalidade, um heteroátomo, tal como O, S ou N, ligado a uma alquenila não

é ligado a um átomo de carbono que é ligado a uma ligação dupla. Em uma modalidade, uma alquenila é opcionalmente substituída com um ou mais dos grupos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'COR', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

O termo "alquinila", como usado aqui, seja usado isoladamente ou como parte de um outro grupo, se refere a uma fração hidrocarboneto contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Alquinila (C_2-C_6) inclui uma cadeia retilínea ou ramificada de 2 a 6 carbonos dotada de pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Em uma modalidade, uma alquinila é opcionalmente substituída com um ou mais dos grupos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R%, -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada

referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

O termo "cicloalquila" se refere a um sistema de 5 anel de hidrocarboneto monocíclico, bicíclico, tricíclico, fundido, com ponte, ou espiro monovalente saturado, onde os átomos de carbono são localizados dentro ou fora do sistema de anel, por exemplo, de 3-15 átomos de carbono. Qualquer posição adequada do anel da fração cicloalquila pode ser 10 covalentemente ligada à estrutura química definida. Exemplos de frações cicloalquila incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloexilametila, cicloexiletila, cicloptila, norbornila, adamantila, spiro[4.5]decanila, e homólogos, 15 isômeros, e semelhante. Cicloalquila C₃-C₆ inclui anéis monocíclicos saturados de 3 a 6 carbonos. Em uma modalidade, a cicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais dos grupos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C₁-C₆), -Valquenila-(C₂-C₆), -V-alquinila (C₂-C₆), -V-N(R')₂, 20 metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R', -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é 25 independentemente hidrogênio, alquila (C₁-C₆) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C₁-C₆). Cada referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

"Heteroarila" se refere a um anel heterocíclico aromático de 5 a 6 membros que contém de 1 a 4 heteroátomos selecionado a partir do grupo que consiste em átomos de oxigênio, nitrogênio, e enxofre no anel e pode ser fundido com um anel carbocíclico ou heterocíclico em qualquer posição possível (por exemplo, fundido a um ou mais anéis carbocíclico ou heterocíclico, cada um dos quais dotado de 5-8 átomos no anel, o anel heterocíclico fundido contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionado a partir do grupo que consiste em átomos de oxigênio, nitrogênio, e enxofre no anel). Grupos heteroarila exemplificativos incluem, mas não são limitados a, furanila, furazanila, homopiperazinila, imidazolinila, isotiazolila, isoxazolila, oxadiazolila, oxazolila, pirimidinila, fenantridinila, piranila, 15 pirazinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, pirimidinila, pirrolinila, tiadiazinila, tiadiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, e triazolila. Em 20 uma modalidade, uma heteroarila é opcionalmente substituída com um ou mais dos grupos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V- $N(R')_2$, metilenodioxo, etilenodioxo, -V- $NHSO_2R'$, -V- $NR'C(=O)R'$, -V- $NHCO_2R'$, -V- NO_2 , -V- $SO_2N(R')_2$, -V- SO_2R' , -V- OR' , -V- $C(=O)R'$, -V- CO_2R' , -V- $C(=O)N(R')_2$, ou -V- CN , onde 25 cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada

referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

“Heterocicloalquila” se refere a um anel saturado ou sistema de anel contendo átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de N, O, e S, cada um dos anéis ou sistema de anel dotado de 5 a 7 membros. Grupos heterocicloalquila exemplificativos incluem, mas não são limitados a, azepanila, azetidinila, aziridinila, imidazolidinila, morfolinila, oxazolidinila, piperazinila, piperidinila, pirazolidinila, pirrolidinila, quinuclidinila, tetraidrofuranoila, e tiomorfolinila. Em uma modalidade, a heterocicloalquila é opcionalmente substituída com um ou mais dos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R%, -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

O termo “arila” como usado aqui como um grupo ou parte de um grupo se refere a um sistema de anel carbocíclico aromático, por exemplo, de cerca de 6 a 14 átomos de carbono tal como fenila, que pode ser

opcionalmente substituída. Um grupo arila pode ser fundido com um anel carbocíclico ou heterocíclico em qualquer posição possível (por exemplo, fundido a um ou mais anéis carbocíclico ou heterocíclico, cada um dos quais dotado de 5 5-8 átomos no anel, o anel heterocíclico fundido contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionado a partir do grupo que consiste em átomos de oxigênio, nitrogênio, e enxofre no anel). "Fenila", como usado aqui, seja usado isoladamente ou como parte de um outro grupo, se refere a um grupo fenila 10 substituída ou não substituída. Em uma modalidade, um grupo arila tal como fenila é opcionalmente substituído com um ou mais dos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V- 15 NHCO₂R%, -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada 20 referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

O termo "bifenila" como usado aqui se refere a dois grupos fenila conectados a um campo de carbono em cada 25 anel. Em uma modalidade, um ou ambos os grupo fenila é independentemente opcionalmente substituída com um ou mais dos grupos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂,

metilenodioxo, etilenodioxo, $-V-NHSO_2R'$, $-V-NR'C(=O)R'$, $-V-$
 $NHCO_2R$, $-V-NO_2$, $-V-SO_2N(R')_2$, $-V-SO_2R'$, $-V-OR'$, $-V-C(=O)R'$,
 $-V-CO_2R'$, $-V-C(=O)N(R')_2$, ou $-V-CN$, onde cada R' é
 independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída,
 5 ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente
 uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada referido grupo que
 serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12
 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de
 carbono.

10 O termo "biarila" como usado aqui se refere a dois
 grupos arila conectados a um campo de carbono em cada anel.
 Em uma modalidade, um ou ambos os grupos arila é
 independentemente opcionalmente substituída com um ou mais
 dos grupos a seguir: $-V$ -halogênio, $-V$ -alquila (C_1-C_6), $-V-$
 15 alquenila (C_2-C_6), $-V$ -alquinila (C_2-C_6), $-V-N(R')_2$,
 metilenodioxo, etilenodioxo, $-V-NHSO_2R'$, $-V-NR'C(=O)R'$, $-V-$
 $NHCO_2R$, $-V-NO_2$, $-V-SO_2N(R')_2$, $-V-SO_2R'$, $-V-OR'$, $-V-C(=O)R'$,
 $-V-CO_2R'$, $-V-C(=O)N(R')_2$, ou $-V-CN$, onde cada R' é
 independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não
 20 substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é
 independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada
 referido grupo que serve como substituinte opcional pode
 conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca
 de 6 átomos de carbono.

25 O termo "arila bicíclica" como usado aqui se
 refere a dois grupos carbocíclicos fundidos, onde um ou
 ambos os grupos carbocíclicos é aromático. Por exemplo, uma
 arila bicíclica pode conter de 8 a 12 átomos no anel. Em uma

modalidade, um ou ambos os grupos carbocíclicos da arila bicíclica são independentemente opcionalmente substituídos com um ou mais dos grupos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-
5 N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-
NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R%, -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-
OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde
cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não
10 substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é
independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada
referido grupo que serve como substituinte opcional pode
conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca
de 6 átomos de carbono.

O termo "arila tricíclica" como usado aqui se
15 refere a três grupos carbocíclicos fundidos, onde dois ou
três dos grupos carbocíclicos são aromáticos. Por exemplo,
uma arila tricíclica pode conter de 13 a 18 átomos no anel.
Em uma modalidade, um ou mais dos grupos carbocíclicos da
arila tricíclica são independentemente opcionalmente
20 substituídos com um ou mais dos grupos a seguir: -V-
halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-
alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo,
-V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R%, -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂,
-V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou
25 -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila
(C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde
cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6).
Cada referido grupo que serve como substituinte opcional

pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

O termo "heteroarila bicíclica" como usado aqui se refere a dois grupos cíclicos fundidos, onde um ou ambos os 5 grupos cíclicos são aromáticos e contêm de um a quatro heteroátomos selecionados a partir de O, S, e N. Por exemplo, a heteroarila bicíclica pode conter de 8 a 12 átomos no anel, e de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N, e S em cada anel. Em uma modalidade, um ou 10 ambos os grupos cíclicos são independentemente opcionalmente substituídos com um ou mais dos grupos a seguir: -V- halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V- alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R%, -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, 15 -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada referido grupo que serve como substituinte opcional 20 pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

O termo "heteroarila tricíclica" como usado aqui se refere a três grupos cíclicos fundidos, onde dois ou três dos grupos cíclicos é aromático e pelo menos um grupo 25 aromático contém de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de O, S, e N. Por exemplo, a arila tricíclica pode conter de 13 a 18 átomos no anel, e de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de O, N, e S em cada anel. Em uma modalidade, os

grupos cíclicos são independentemente substituídos com um ou mais dos grupos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V-
5 NHCO₂R%, -V-NO₂, -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada
10 referido grupo que serve como substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

Uma fração opcionalmente substituída pode ser substituída com um ou mais substituintes, exemplos dos quais
15 são como ilustrado aqui. Em uma modalidade, uma fração "opcionalmente substituída" é substituída com um ou mais dos a seguir: -V-halogênio, -V-alquila (C_1-C_6), -V-alquenila (C_2-C_6), -V-alquinila (C_2-C_6), -V-N(R')₂, metilenodioxo, etilenodioxo, -V-NHSO₂R', -V-NR'C(=O)R', -V-NHCO₂R%, -V-NO₂,
20 -V-SO₂N(R')₂, -V-SO₂R', -V-OR', -V-C(=O)R', -V-CO₂R', -V-C(=O)N(R')₂, ou -V-CN, onde cada R' é independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6) não substituída, ou arila não substituída; e onde cada V é independentemente uma ligação ou alquila (C_1-C_6). Cada referido grupo que serve como
25 substituinte opcional pode conter cerca de 12 átomos de carbono, preferivelmente cerca de 6 átomos de carbono.

Quando as referidas frações são substituídas, por exemplo, as mesmas podem tipicamente ser mono-, di-, tri- ou

persubstituída. Exemplos para um substituinte halogênio incluem 1-bromo vinila, 1-fluoro vinila, 1,2-difluoro vinila, 2,2-difluorovinila, 1,2,2-trifluorovinila, 1,2-dibromo etano, 1,2 difluoro etano, 1-fluoro-2-bromo etano, 5 CF_2F_3 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, e semelhante.

O termo halogênio inclui bromo, cloro, flúor, e iodo.

Por uma questão de simplicidade, os pontos de conexão ("—") não são ilustrados. Quando um átomo ou 10 composto é descrito para definir uma variável, é entendido que se pretende se substituir a variável Ed modo a satisfazer a valência do átomo ou composto. Por exemplo, se "X*" for $\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)$, ambos os átomos de carbono formam uma parte do anel de modo a satisfazer suas respectivas 15 valências. Da mesma forma, quando substituintes divalentes são apresentados, é entendido que os mesmos não são limitados à ordem listada, por exemplo, como usado na presente especificação "OCH₂" engloba CH₂O e OCH₂.

O termo "grupo de proteção amina" como usado aqui 20 se refere a uma fração que temporariamente bloqueia um campo amina reativo em um composto. Em geral, isto é implementado de modo que uma reação química pode ser realizada em outro campo reativo em um composto multifuncional ou para de outro modo estabilizar a amina. Em uma modalidade, um grupo de 25 proteção amina é seletivamente removível por meio de uma reação química. Um grupo de proteção amina exemplificativo é um grupo de proteção 9-fluorenilmetoxicarbonil. Outro grupo de proteção amina exemplificativo é um grupo

organoxicarbonila, isto é, onde a amina é protegida como um carbamato. Carbamatos incluem, sem limitação, carbamato de t-butila, carbamato de metila, carbamato de etila, carbamato de 2,2,2-tricloroetila, carbamato de 2-(trimetilasilil)etila, carbamato de 1,1-dimetila-2,2,2-tricloroetila, carbamato de benzila, carbamato de p-metóxibenzila, carbamato de p-nitrobenzila, carbamato de p-bromobenzila, carbamato de p-clorobenzila, e carbamato de 2,4-diclorobenzila. Ver, Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons (1999).

O termo "grupo de proteção de ácido carboxílico" como usado aqui se refere a uma fração que temporariamente bloqueia um campo reativo de ácido carboxílico em um composto. Em geral, isto é realizado de modo que uma reação química pode ser realizada em outro campo reativo em um composto multifuncional ou para de outro modo estabilizar o ácido carboxílico. Em uma modalidade, a grupo de proteção de ácido carboxílico é seletivamente removível por meio de uma reação química. Um grupo de proteção de ácido carboxílico exemplificativo é um grupo de proteção éster alquila, tal como um éster terc-butílico. Ver, Greene e Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons (1999).

O termo "desordem relacionada a metaloproteinase" usado aqui se refere a uma condição para a qual seria benéfico se modular a atividade da metaloproteinase. Desordens relacionadas a metaloproteinase exemplificativas incluem, sem limitação, desordens artríticas, osteoartrite,

câncer, artrite reumatóide, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, aterosclerose, degeneração macular relacionada à idade, infarto do miocárdio, ulceração da córnea e outras doenças da superfície ocular, hepatite, aneurismas aórticos, 5 tendinite, doenças do sistema nervoso central, cicatrização anormal de lesão, angiogênese, restenose, cirrose, esclerose múltipla, glomerulonefrite, doença de hospedeiro com relação a enxerto, diabetes, doença de intestino inflamatório, choque, degeneração do disco intervertebral, derrame, 10 osteopenia e doenças periodontais.

O termo "modulador de metaloproteinase" se refere a um composto que é capaz de modular a expressão de uma metaloproteinase. Por exemplo, um modulador de metaloproteinase pode aumentar a expressão da metaloproteinase. Um 15 modulador de metaloproteinase pode ainda ser um inibidor de uma metaloproteinase.

O termo "isolado e purificado" como usado aqui se refere a um isolado que é separado de outros componentes de uma mistura de reação ou uma fonte natural. Em determinadas 20 modalidades, o isolado contém pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos 25 cerca de 98% do composto ou sal farmaceuticamente aceitável do composto em peso do isolado.

Como usado aqui, um composto da presente invenção inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. O

termo "sal farmaceuticamente aceitável" como usado aqui se refere a um sal de um ácido e um átomo de nitrogênio básico de um composto da presente invenção. Sais exemplificativos incluem, mas não são limitados a, sulfato, citrato, acetato, 5 oxalato, cloreto, hidrocloreto, brometo, hidrobrometo, iodeto, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, 10 glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, canforsulfonato, naftalenossulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato, ftalato, e pamoato. O termo "sal 15 farmaceuticamente aceitável" como usado aqui também se refere a um sal de um composto da presente invenção dotado de um grupo funcional acídico, tal como um grupo funcional de ácido carboxílico, e um base. Bases exemplificativas incluem, mas não são limitados a, hidróxido de metais alcalinos incluindo sódio, potássio, e lítio; hidróxidos de metais alcalino terrosos tais como cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, tais como alumínio e zinco; amônia, aminas orgânicas tais como não substituída ou mono-, di-, ou tri-alquilaminas hidroxil-substituídas, 20 dicicloexilamina; tributil amina; piridina; N-metila, N- etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, ou tris-(2-OH-alquila (C₁-C₆) amina), tal como N,N-dimetila-N-(2-hidroxietila)amina ou tri-(2-hidroxietila) amina; N-metila-

D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; e amino ácidos tais como arginina, lisina, e semelhante. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" também inclui um hidrato de um composto da presente invenção.

5 O termo "substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente" como usado aqui significa que o composto contém não mais do que cerca de 10% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Em outras modalidades, o composto que é substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente contém não mais do que cerca de 5%, não mais do que cerca de 1%, não mais do que cerca de 0,5%, ou não mais do que cerca de 0,1% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Um enantiômero que é substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente inclui um composto que foi isolado e purificado ou que foi preparado substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente.

10

15

O termo "tautômero" como usado aqui se refere a compostos produzidos pelo fenômeno onde a próton de um átomo de uma molécula se desloca para outro átomo. Ver, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992).

25 As abreviações a seguir como usadas aqui significam:

Ac é acetato;

ACN é acetonitrila;

Boc é carbamato de t-butila;

Bu é butila;

DMF é dimetilaformamida;
DMSO é dimetilasulfóxido;
Et é etila;
HPLC é cromatografia líquida de alta pressão;
5 IPA é álcool isopropílico;
Me é metila;
NMM é N-metilamorfolina;
NMR é ressonância magnética nuclear;
TBME é éter t-butil metílico;
10 TFA é ácido trifluoroacético; e
THF é tetraidrofurano.

Compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos
Compostos da presente invenção

Os compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis
15 dos compostos da presente invenção podem conter um átomo de
carbono assimétrico e alguns dos compostos ou sais
farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente
invenção podem conter mais de um centro assimétrico ou
nenhum centro assimétrico, e pode assim dar origem a
20 isômeros óticos, diastereômeros e misturas racêmicas. Embora
ilustrados com ou sem relação a um centro assimétrico
particular nos compostos ou sais farmaceuticamente
aceitáveis dos compostos da presente invenção, a presente
invenção inclui os referidos isômeros óticos e
25 diastereômeros, assim como os estereoisômeros R e S
racêmicos e resolvidos, enantiomericamente puros, e ainda
outras misturas dos estereoisômeros R e S e sais
farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Onde um

estereoisômero é proporcionado, o mesmo pode em algumas modalidades ser proporcionado substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente.

Adicionalmente, os compostos e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem existir como tautômeros. Os referidos tautômeros podem ser transitório ou isolável como um produto estável. Os referidos tautômeros se encontram inseridos no âmbito da presente invenção.

Pródrogas dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos se encontram inseridos no âmbito da presente invenção.

Ilustração adicional da presente invenção

Para os compostos de fórmulas (I) a (XIV) e todos os reagentes usados na preparação dos mesmos, e através da especificação, os símbolos são definidos como a seguir a não ser que observado o contrário:

R₁ é fenila, heteroarila, bifenila, arila bicíclica, arila tricíclica, heteroarila bicíclica, ou heteroarila tricíclica, cada um dos quais opcionalmente substituído com um ou mais de R₅ ou R₆, e quando R₁ é substituído com mais de um de R₅ ou R₆, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₂ é hidrogênio, alquila (C₁-C₅), alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), -(CH₂)_nR₁₁, -OH, ou -O-alquila (C₁-C₆);

R₅ é arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, -S-heteroarila, -NH-arila, -NH-heteroarila, -C(=O)-alquila (C₁-

C_6), $-C(=O)-$ arila, $-C(=O)-$ heteroarila, $-SO_2-$ alquila (C_1-C_6), $-SO_2-$ arila, $-SO_2-$ heteroarila, $-SO_2NH-$ arila, $-SO_2NH-$ heteroarila, $-NHSO_2-$ alquila (C_1-C_6), $-NHSO_2-$ arila, $-NHSO_2-$ heteroarila, $-NHC(=O)-$ arila, $-NHC(=O)-$ heteroarila, $-C(=O)NH-$ arila, $-C(=O)NH-$ heteroarila, alquila (C_1-C_6), $-O-$ alquila (C_1-C_6), $-S-$ alquila (C_1-C_6), $-NH-$ alquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)-$ alquila (C_1-C_6), $-C(=O)NH-$ alquila (C_1-C_6), $-O-$ cicloalquila (C_1-C_6), $-S-$ cicloalquila (C_1-C_6), $-NH-$ cicloalquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)-$ cicloalquila (C_1-C_6), ou $-C(=O)NH-$ cicloalquila (C_1-C_6); cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais de R_6 , e quando R_5 é substituído com mais de um R_6 , os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R_6 é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, $-NR_7R_8$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-NR_8C(=O)R_7$, $-NR_8CO_2R_7$, $-CO_2R_7$, $-C(=O)R_7$, $-SO_2-$ alquila (C_1-C_6), $-SO_2-$ arila, $-SO_2-$ heteroarila, $-SO_2R_7$, $-NR_7SO_2R_8$, $-SO_2NR_7R_8$; alquila (C_1-C_6), $-O-$ alquila (C_1-C_6), $-S-$ alquila (C_1-C_6), $-NH-$ alquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)-$ alquila (C_1-C_6), $-C(=O)NH-$ alquila (C_1-C_6), $-O-$ cicloalquila (C_1-C_6), $-S-$ cicloalquila (C_1-C_6), $-NH-$ cicloalquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)-$ cicloalquila (C_1-C_6), $-C(=O)NH-$ cicloalquila (C_1-C_6), heterocicloalquila, -alquila (C_1-C_6) $-OR_7$, alquinila (C_2-C_6), alquenila (C_2-C_6), $-O-$ alquila (C_1-C_6)-cicloalquila, $-O-$ alquinila, $-O-$ alquila (C_1-C_6) substituída com arila, arila, heteroarila, $-(CH_2)_n-$ arila, $-(CH_2)_n-$ heteroarila, $-O-$ arila, $-O-$ heteroarila, $-S-$ arila, ou $-S-$ heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquinila, ou alquinila opcionalmente substituída com um ou

mais de R_{13} e quando R_6 é substituído com mais de um R_{13} , os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

5 R_7 e R_8 são cada um dos quais independentemente hidrogênio, alquila (C_1-C_6), arila, heteroarila, alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -arila, ou $-(CH_2)_n$ -heteroarila; ou R_7 e R_8 junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados podem formar um grupo cíclico de cinco a sete membros contendo cerca de 3 heteroátomos, cada um dos quais independentemente 10 selecionado a partir de N, O, ou S;

R_{11} é arila, heteroarila ou cicloalquila;

15 R_{13} é halogênio, $-O$ -alquila (C_1-C_6), $-CO_2H$, $-OH$, $-CF_3$, hidrogênio, alquila (C_1-C_6), arila, heteroarila, alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), cicloalquila, cicloalquila substituída com $-OH$, arila substituída com $-NH_2$, arila substituída com $-O$ -alquila (C_1-C_6), $-(CH_2)_n$ -arila, ou $-(CH_2)_n$ -heteroarila;

R_{16} é alquila (C_1-C_6);

20 R_{17} e R_{18} são cada um dos quais independentemente hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, alquila (C_1-C_6), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), arila, heteroarila, cicloalquila, $-(CH_2)_nR_{11}$, ou $-O$ -alquila (C_1-C_6);

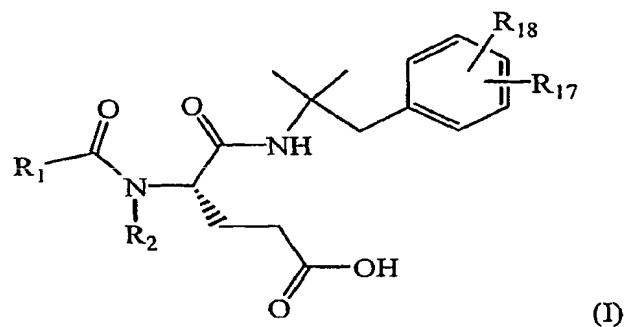
PG_1 é um grupo de proteção amina;

25 PG_2 é a grupo de proteção de ácido carboxílico; e n é 0, 1, 2, 3, ou 4.

Os compostos de fórmula (I) a (XIV) incluem os compostos enantiometricamente puros e/ou grupos de proteção sensíveis que podem ser lábeis a determinadas condições de

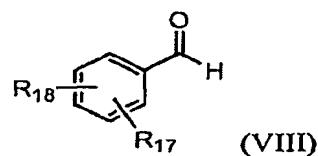
reação. Vantajosamente, a presente invenção proporciona métodos para preparar os referidos compostos substancialmente livres de seus enantiômeros opostos correspondentes e sem perturbar os grupos de proteção quando os referidos 5 grupos são necessários.

Em uma modalidade, a presente invenção é direcionada a um método de preparar um composto de fórmula (I),

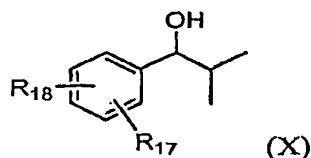


Compreendendo:

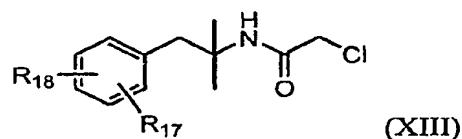
10 (a) tratar um composto de fórmula (VIII),



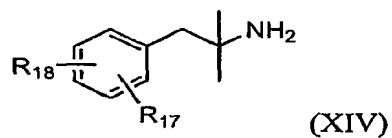
com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (X); 15



(b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para se obter um composto de fórmula (XIII),



(c) tratar o composto de fórmula (XIII) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter um composto de fórmula (XIV);



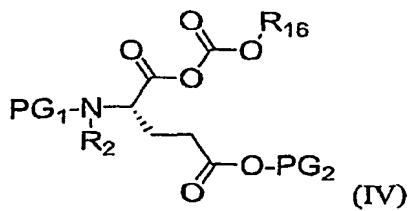
10 (d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIV) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIV);

15 (e) converter o composto dotado de fórmula (XIV) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável em um composto de fórmula (I) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e opcionalmente a etapa (e) compreende adicionalmente

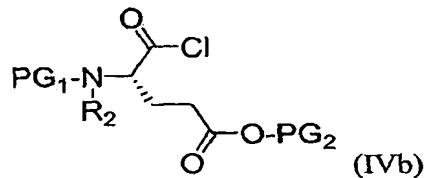
as etapas a seguir:

(f) tratar o composto de fórmula (XIV) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

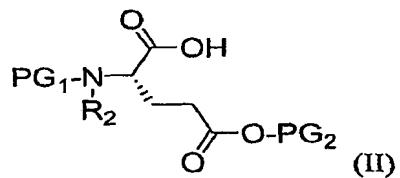
5 (i) um composto de fórmula (IV),



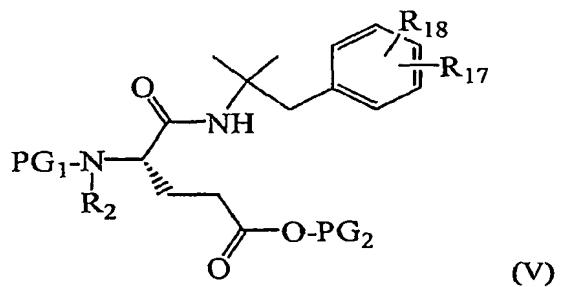
(ii) um composto de fórmula (IVb), e



(iii) um composto de fórmula (II),

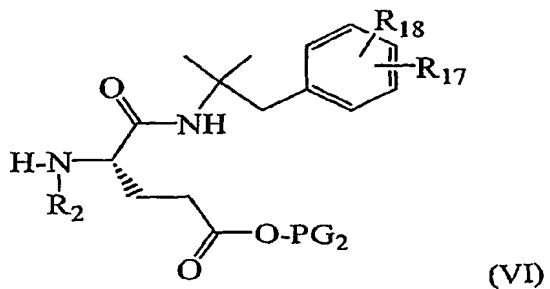


para se obter um composto de fórmula (V);

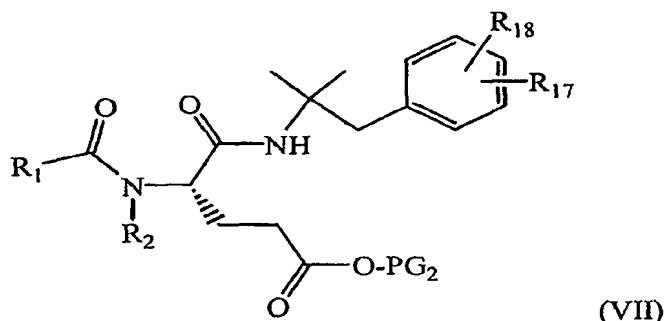


(g) remover o grupo de proteção amina do composto

de fórmula (V) para se obter um composto de fórmula (VI);

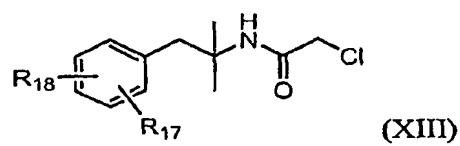


(h) tratar o composto de fórmula (VI) com um cloreto ácido dotado de fórmula $R_1C(=O)Cl$ na presença de uma base para se obter um composto de fórmula (VII); e



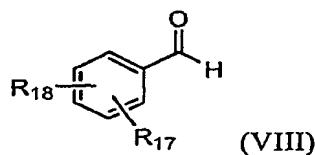
5 (i) remover o grupo de proteção de ácido carboxílico do composto de fórmula (VII) para se obter um composto de fórmula (I).

Em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um método para preparar um composto de fórmula 10 (XIII),

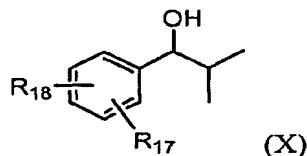


compreendendo:

(a) tratar um composto de fórmula (VIII),

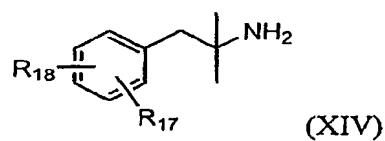


com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (X); e



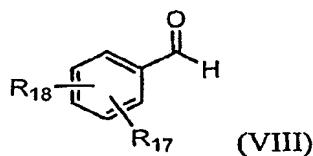
b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados).

Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um método para preparar um composto de fórmula (XIV) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

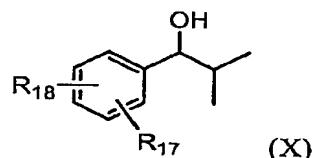


15 compreendendo:

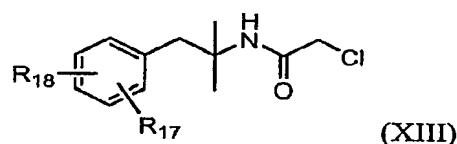
(a) tratar um composto de fórmula (VIII),



com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (X); e



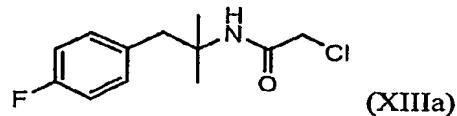
(b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para se obter um composto de fórmula (XIII);



(c) tratar o composto de fórmula (XIII) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter o composto de fórmula (XIV); e

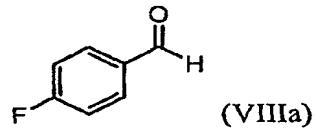
(d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIV) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar o sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIV).

Em uma modalidade adicional, a presente invenção está direcionada a um método para preparar um composto de fórmula (XIIa),

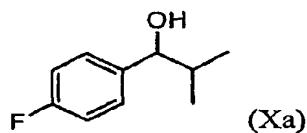


compreendendo:

- 5 (a) tratar um composto de fórmula (VIIIa),

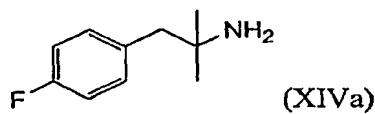


com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (Xa); e



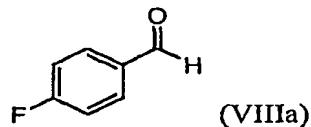
- (b) tratar o composto de fórmula (Xa) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados).

Em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um método para preparar um composto de fórmula (XIVa), ou a os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

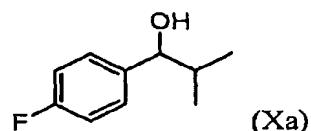


compreendendo:

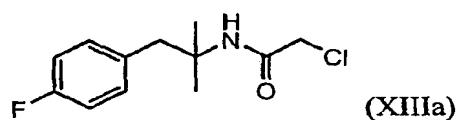
(a) tratar um composto de fórmula (VIIIa),



com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (Xa);

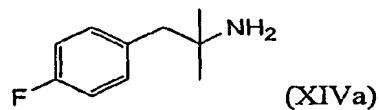


(b) tratar o composto de fórmula (Xa) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para se obter um composto de fórmula (XIIIa);



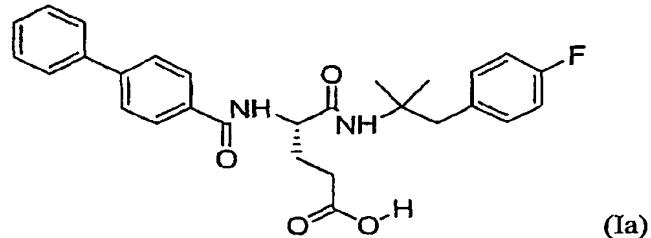
(c) tratar o composto de fórmula (XIIIa) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter

um composto de fórmula (XIVa); e



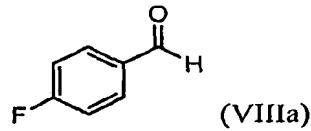
- (d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIVa) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável 5 correspondente do composto de fórmula (XIVa).

Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um método para preparar um composto de fórmula (Ia),

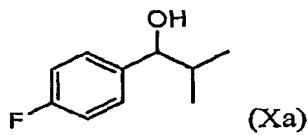


compreendendo:

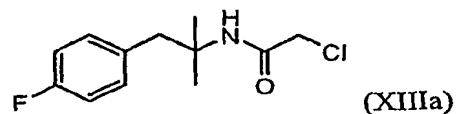
- 10 (a) tratar um composto de fórmula (VIIIa),



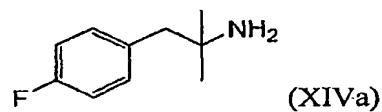
- com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil 15 magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (Xa);



(b) tratar o composto de fórmula (Xa) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para se obter um composto de fórmula (XIIIa);



(c) tratar o composto de fórmula (XIIIa) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter um composto de fórmula (XIVa); e



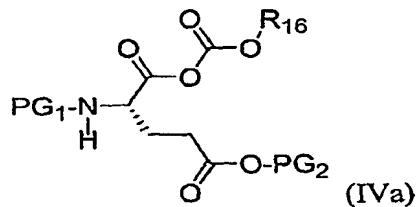
10 (d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIVa) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIVa);

15 (e) converter o composto dotado de fórmula (XIVa) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável em um composto de fórmula (Ia) ou a os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e opcionalmente a etapa (e) compreende adicionalmente as etapas a seguir:

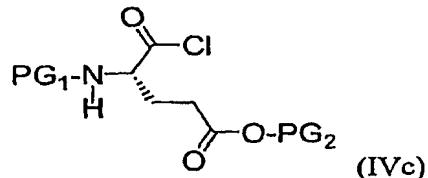
(f) tratar o composto de fórmula (XIVa) ou o seu

sal farmaceuticamente aceitável com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

(i) um composto de fórmula (IVa),

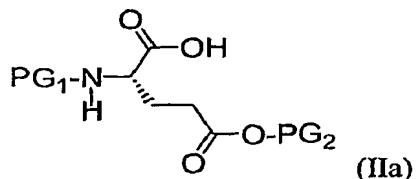


(ii) um composto de fórmula (IVc), e

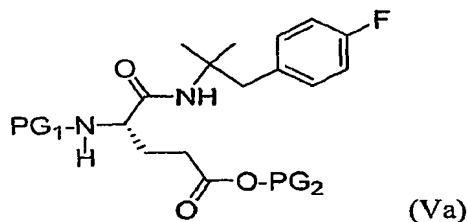


5

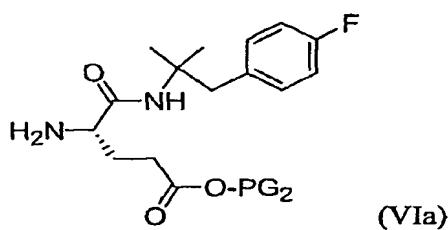
(iii) um composto de fórmula (IIa),

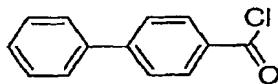


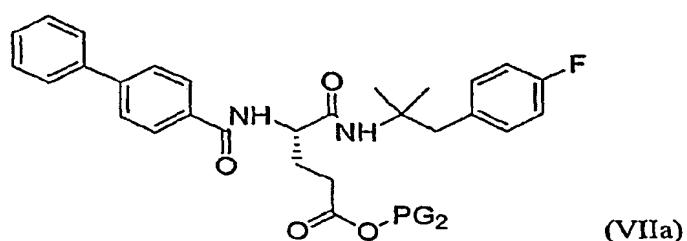
para se obter um composto de fórmula (Va);



(g) remover o grupo de proteção amina do composto de fórmula (Va) para se obter um composto de fórmula (VIa);

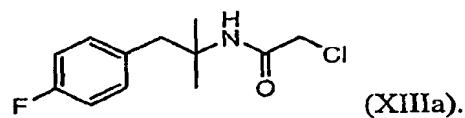


(h) tratar o composto de fórmula (VIIa) com um cloreto ácido dotado de fórmula  na presença de uma base para se obter um composto de fórmula (VIIa); e

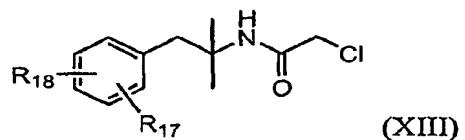


(i) remover o grupo de proteção de ácido carboxílico do composto de fórmula (VIIa) para se obter um composto de fórmula (Ia).

Em uma modalidade adicional, a presente invenção está direcionada a um composto de fórmula (XIIIa)

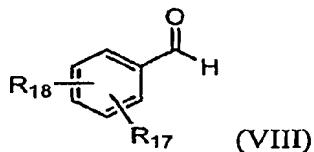


Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um composto de fórmula (XIII),

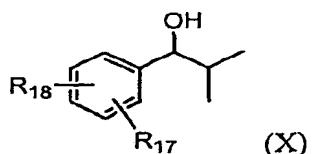


preparado pelo método que compreende:

(a) tratar um composto de fórmula (VIII),

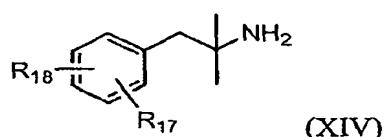


com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (X); e



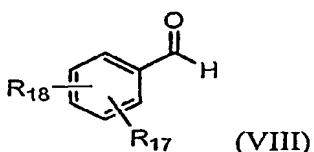
(b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo menos um ácido e cloroacetomitrile sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados).

Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um composto de fórmula (XIV), ou a os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

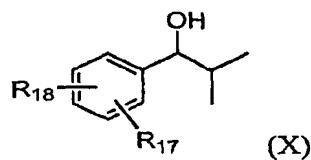


preparado pelo método compreendendo:

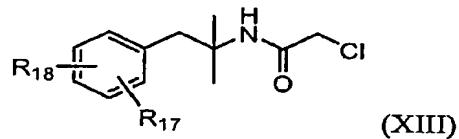
15 (a) tratar um composto de fórmula (VIII),



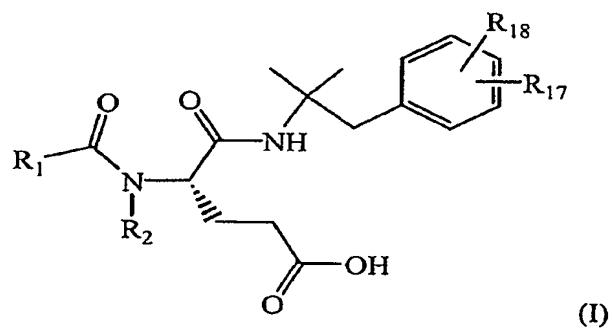
com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (X); e



(b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para se obter um composto de fórmula (XIII);

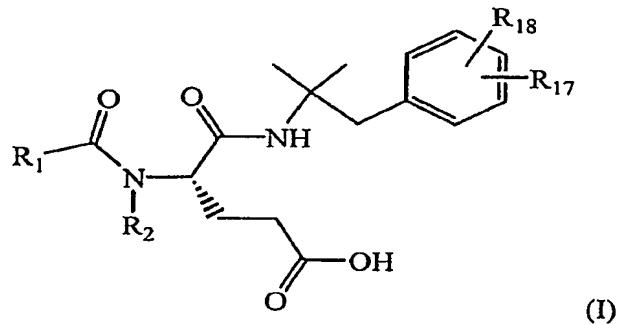


(c) tratar o composto de fórmula (XIII) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter o composto de fórmula (XIV); e



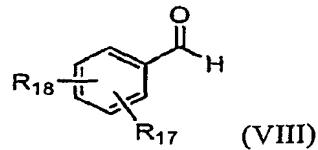
(b) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIV) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar o sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIV).

5 Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um composto de fórmula (I),

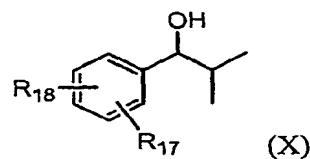


preparado pelo método compreendendo:

(a) tratar um composto de fórmula (VIII),

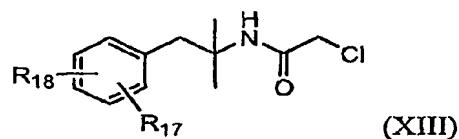


10 com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (X);

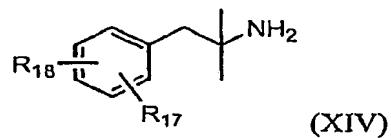


(b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo

menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para 5 se obter um composto de fórmula (XIII),



(c) tratar o composto de fórmula (XIII) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter um composto de fórmula (XIV);

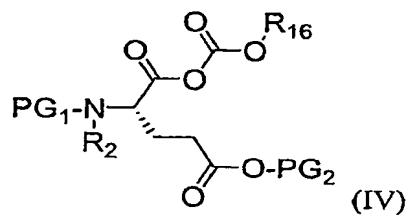


10 (d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIV) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIV);

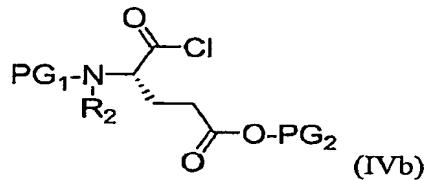
15 (e) converter o composto dotado de fórmula (XIV) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável em um composto de fórmula (I) ou a os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e opcionalmente etapa (e) compreende adicionalmente as etapas a seguir:

20 (f) tratar o composto de fórmula (XIV) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

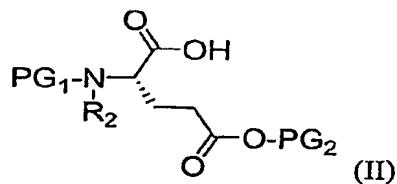
(i) um composto de fórmula (IV),



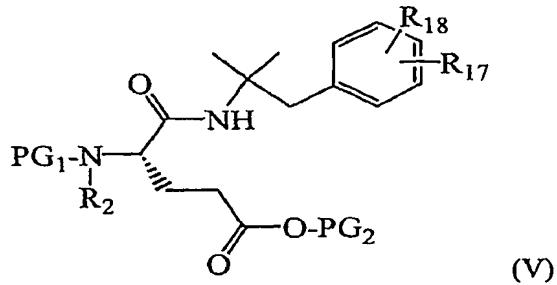
(ii) um composto de fórmula (IVb), e



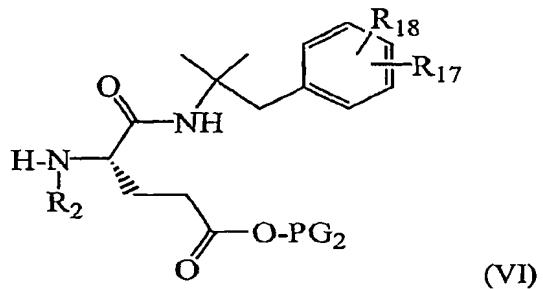
(iii) um composto de fórmula (II),



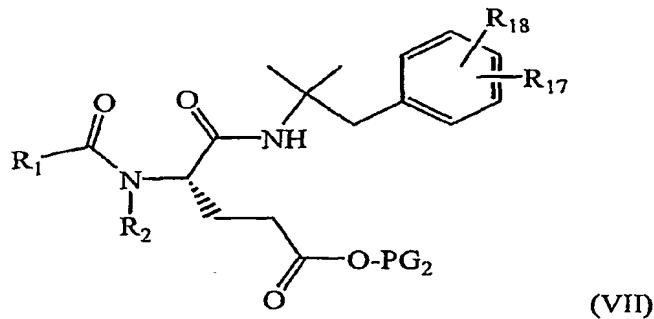
para se obter um composto de fórmula (V);



(g) remover o grupo de proteção amina do composto de fórmula (V) para se obter um composto de fórmula (VI);

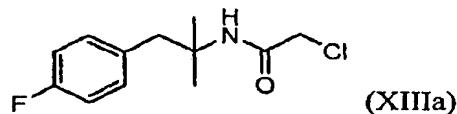


(h) tratar o composto de fórmula (VI) com um cloreto ácido dotado de fórmula $R_1C(=O)Cl$ na presença de uma base para se obter um composto de fórmula (VII); e



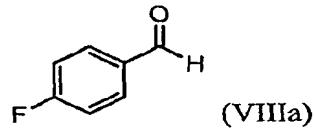
5 (i) remover o grupo de proteção de ácido carboxílico do composto de fórmula (VII) para se obter um composto de fórmula (I).

Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um composto de fórmula (XIIIa),

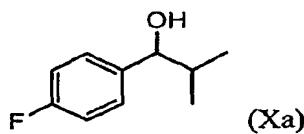


preparado pelo método que compreende:

10 (a) tratar um composto de fórmula (VIIIa),

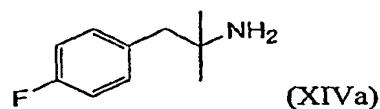


com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (Xa); e



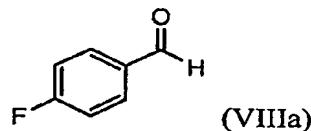
(b) tratar o composto de fórmula (Xa) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados).

Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um composto de fórmula (XIVa), ou a os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

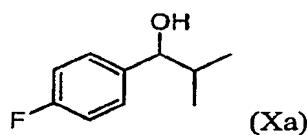


preparado pelo método compreendendo:

10 (a) tratar um composto de fórmula (VIIIa),

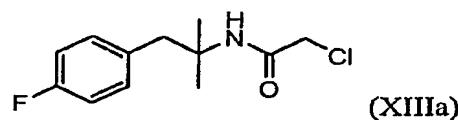


com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (Xa);

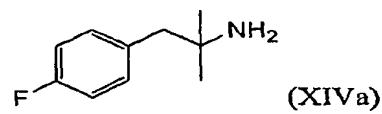


(b) tratar o composto de fórmula (Xa) com pelo

menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para 5 se obter um composto de fórmula (XIIIA);

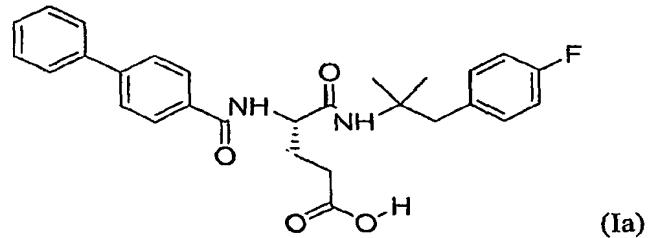


(c) tratar o composto de fórmula (XIIIA) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter um composto de fórmula (XIVa); e



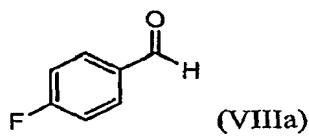
10 (d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIVa) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIVa).

Ainda em uma outra modalidade, a presente invenção está direcionada a um composto de fórmula (Ia),

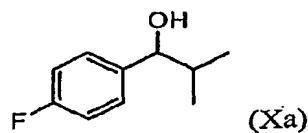


15 preparado pelo método que compreende:

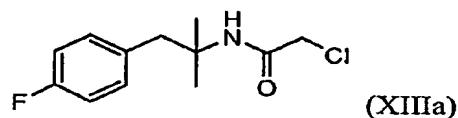
(a) tratar um composto de fórmula (VIIIA),



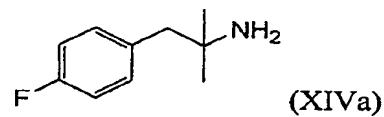
com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (Xa);



(b) tratar o composto de fórmula (Xa) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter (tanto a administração seqüencial sem ordem particular como a co-administração do referido ácido e cloroacetonitrila são contemplados), para se obter um composto de fórmula (IIIa);



(c) tratar o composto de fórmula (XIIIa) com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente tiouréia, para se obter um composto de fórmula (XIVa); e



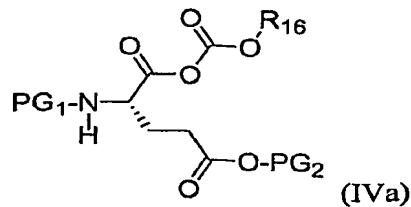
15 (d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIVa) com um ácido farmaceuticamente aceitável para

proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIVa);

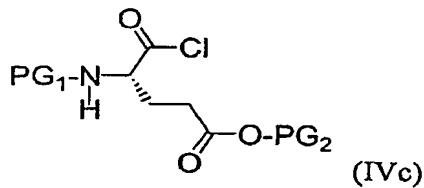
(e) converter o composto dotado de fórmula (XIVa) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável em um composto de fórmula (Ia) ou a os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo; e opcionalmente etapa (e) compreende adicionalmente as etapas a seguir:

(f) tratar o composto de fórmula (XIVa) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

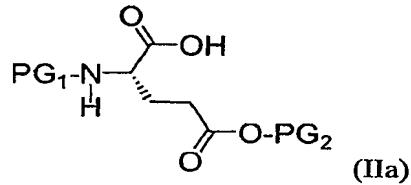
(i) um composto de fórmula (IVa),



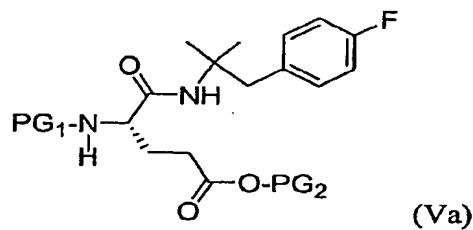
(ii) um composto de fórmula (IVc), e



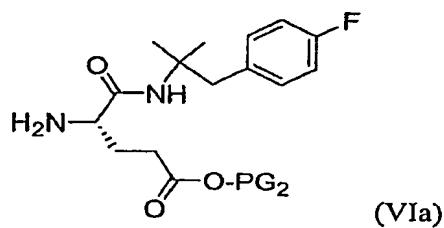
(iii) um composto de fórmula (IIa),

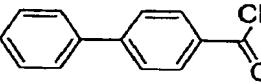


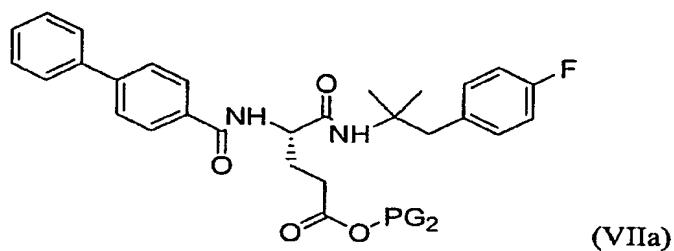
para se obter um composto de fórmula (Va);



(g) remover o grupo de proteção amina do composto de fórmula (Va) para se obter um composto de fórmula (VIa);



(h) tratar o composto de fórmula (VIa) com um cloreto ácido dotado de fórmula  na presença de uma base para se obter um composto de fórmula (VIIa); e



(i) remover o grupo de proteção de ácido carboxílico do composto de fórmula (VIIa) para se obter um composto de fórmula (Ia).

Métodos de Preparação

10 Os compostos e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção podem ser preparados usando uma variedade de métodos partindo dos compostos

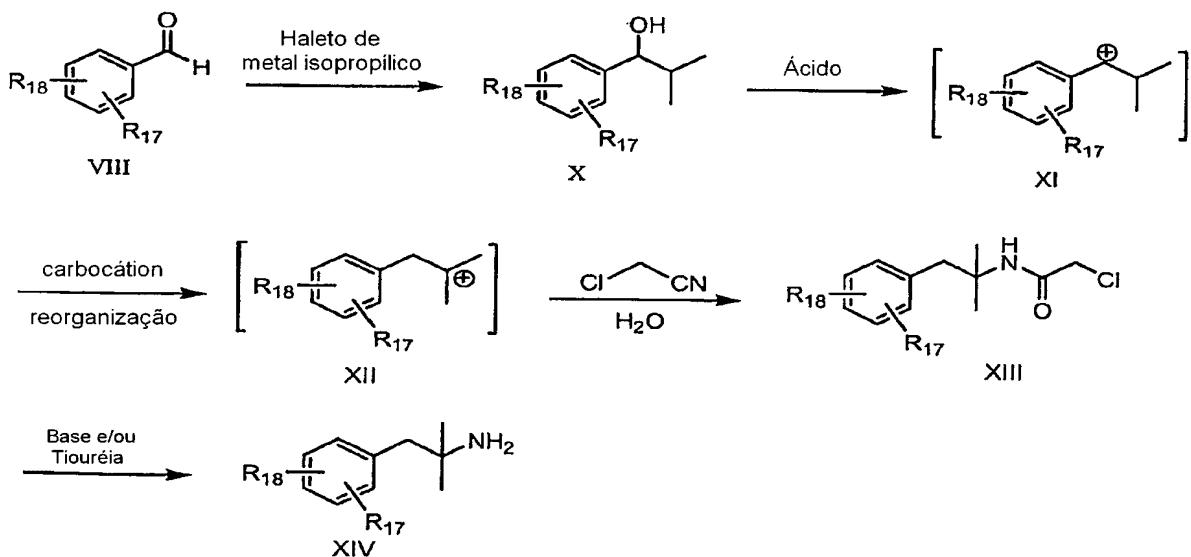
comercialmente oferecidos, compostos conhecidos, ou compostos preparados por métodos conhecidos. As vias sintéticas gerais para muitos dos compostos da presente invenção são incluídas nos esquemas a seguir. É entendido 5 por aqueles versados na técnica que as etapas de proteção e desproteção não mostradas nos Esquemas podem ser necessárias para as referidas sínteses, e que a ordem das etapas pode ser mudada para acomodar a funcionalidade na molécula alvo.

O Esquema 2 demonstra a síntese do composto de fórmula (XIV) a partir do composto de fórmula (VIII). O composto de fórmula (VIII) é comercialmente oferecido ou pode ser preparado por aqueles versados na técnica. O composto de fórmula (VIII) pode reagir com um composto organometálico tal como haleto de isopropil magnésio, haleto 10 de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para se obter 15 um composto de fórmula (X). Haletos preferidos para o referido composto organometálico são brometo e cloreto. O tratamento do composto de fórmula (X) com pelo menos um 20 ácido, tal como ácido sulfúrico, ou ácido acético glacial e ácido sulfúrico, seguido de cloroacetonitrila proporciona um composto de fórmula (XIII). Presumivelmente, o tratamento ácido do álcool benzílico de fórmula (X) proporciona um carbocáton de fórmula (XI), o qual se reorganiza em um 25 carbocáton de fórmula (XII). Opcionalmente, o álcool benzílico de fórmula (X) pode ser convertido em um derivado de estireno correspondente (isto é, a eliminação do produto de grupo hidroxila) antes da formação do carbocáton de

fórmula (XII) com tratamento com pelo menos um ácido.

O carbocátion de fórmula (XII) pode adicionalmente reagir com cloroacetonitrila para se obter a cloroacetamida de fórmula (XIII), a qual pode ser convertida em uma amina terciária de fórmula (XIV) ao reagir com uma base e/ou tiouréia, preferivelmente apenas tiouréia. A referida base preferivelmente é uma base aquosa, tal como hidróxido de sódio ou de potássio. Opcionalmente, a amina terciária de fórmula (XIV) pode ser adicionalmente convertida em um sal farmaceuticamente aceitável ao reagir com um ácido farmaceuticamente aceitável, tal como ácido hidroclorídrico.

Esquema 2

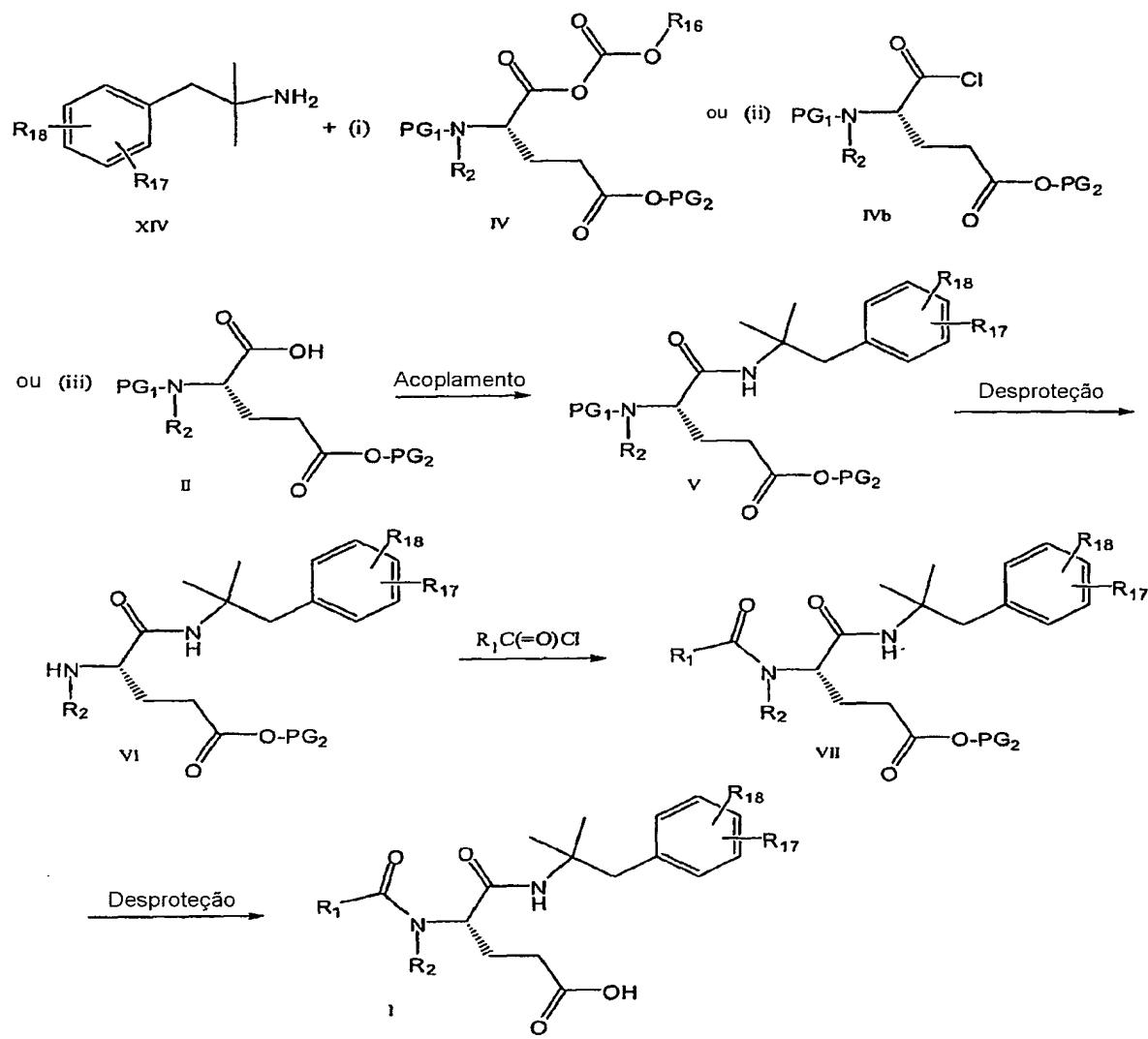


O Esquema 3 descreve a síntese de um composto de fórmula (I) a partir do composto de fórmula (XIV), ou dos 15 sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo. A amina de fórmula (XIV) pode ser acoplada com (i) um composto de fórmula (IV); ou (ii) um composto de fórmula (IVb), ou (iii)

um composto de fórmula (II), na presença de uma base e/ou a reagente de acoplamento de peptídeo, para proporcionar um composto de fórmula (V). Exemplos não limitantes do reagente de acoplamento de peptídeo incluem N,N'-Diciclo-5 exilacarbodiimida [DCC], hidrocloreto de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida [EDCI], e os referidos em Bodansky e Bodansky, *Practice of Peptide Synthesis*, 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin (1994), a descrição do qual se encontra aqui incorporada por referência em sua totalidade.10 O tratamento do composto de fórmula (V) com uma base amina pode clivar o grupo de proteção amina de PG1 para proporcionar um composto de fórmula (VI). Uma variedade de bases amina pode ser usada, incluindo, por exemplo, dietilamina, piperidina, morfolina, dicicloexilamina, p-dimetilaminopiridina, ou diisopropiletilamina em um15 solvente, tal como acetonitrila ou DMF.

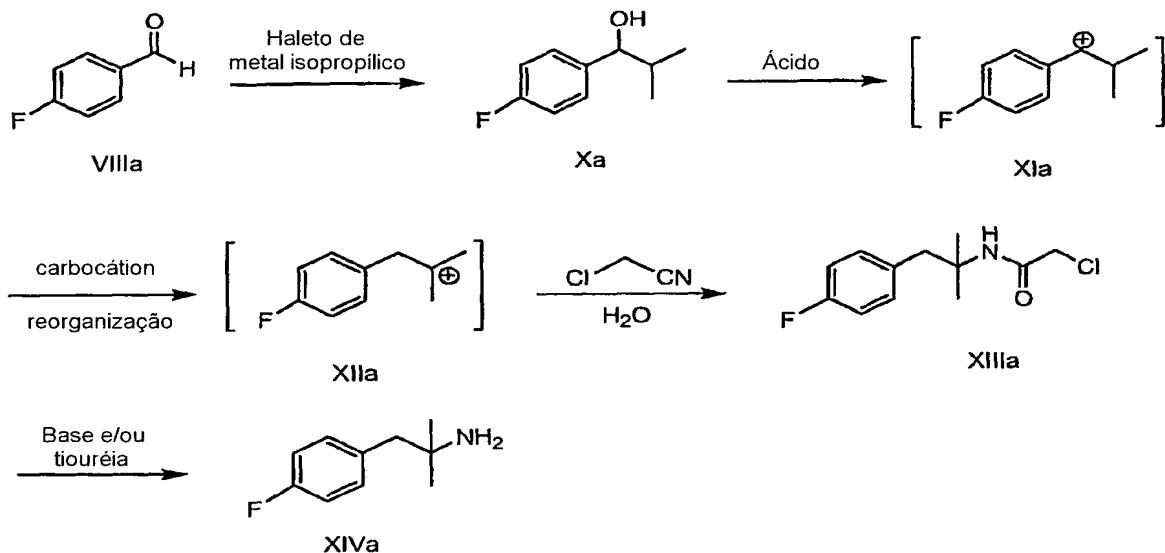
O acoplamento do composto de fórmula (VI) com um ácido de fórmula R_1COCl na presença de uma base proporciona um composto de fórmula (VII). O grupo de proteção de ácido 20 carboxílico do composto de fórmula (VII) pode ser clivado para se obter o composto de fórmula (I). A etapa de clivagem pode ser realizada pelo uso de TFA, NaOH, LiOH, carbonato de potássio, ou semelhante.

Esquema 3



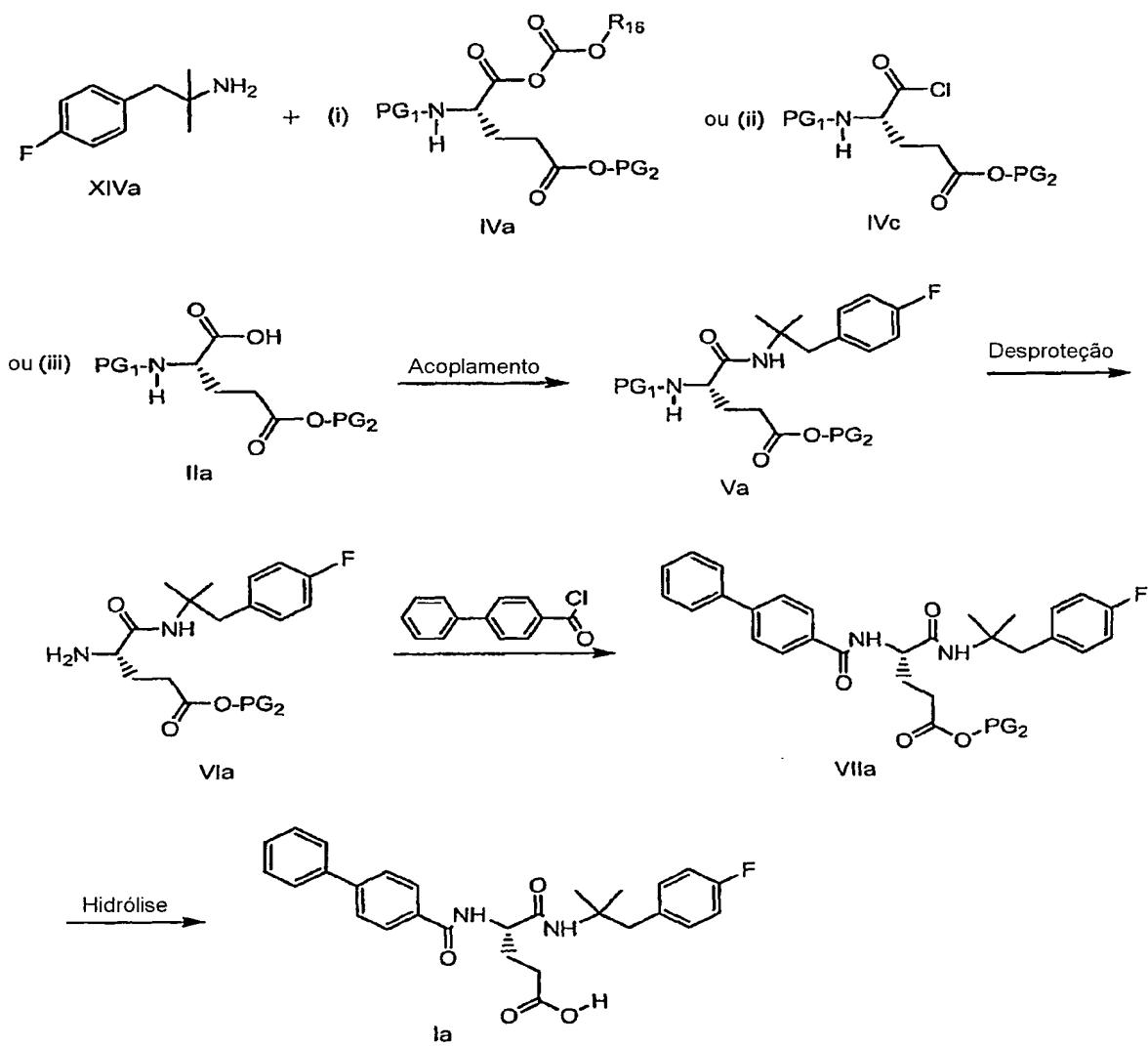
O Esquema 4 adicionalemente demonstra a síntese de um composto de fórmula (XIVa) ou dos sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo a partir de um composto de fórmula 5 (VIIia), pelo uso de um método análogo àquele descrito no Esquema 2.

Esquema 4



O Esquema 5 adicionalmente descreve a síntese de um composto de fórmula (Ia) a partir de um composto de fórmula (XIVa) ou dos sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, pelo uso de um método análogo àquele descrito in Esquema 3. O grupo de proteção de ácido carboxílico do composto de fórmula (VIIa) pode ser clivado para se obter o composto de fórmula (Ia). A etapa de clivagem pode ser alcançada pelo uso de TFA. Alternativamente, a etapa de clivagem pode ser realizada por meio de hidrólise pelo uso de uma base tal como NaOH, LiOH, carbonato de potássio, ou semelhante. Os requerentes não têm a intenção de estarem ligados a qualquer mecanismo através do qual a etapa de desproteção é alcançada.

Esquema 5



Aqueles versados na técnica reconhecerão que os Esquemas 2 a 5 podem ser adaptados para a produção de outros compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a presente invenção.

Exemplos

As condições de HPLC a seguir foram usadas para os exemplos mostrados abaixo, a não ser que de outro modo observado:

Preparação da amostra: produto Final: Dissolver 2 mg-3 mg de sólido em 2 mL de acetonitrila.

Amostras em processo: Dissolver 1-2 gotas da mistura de reação em 2 mL de 50:50 acetonitrila:água 5 contendo 1-2 gotas de ácido acético.

Coluna: Agilent Eclipse XDB-C8, 5 μ , 4,6 x 150 mm

Temperatura = 25°C

Fluxo: 1,5 mL/min

Fase móvel: Solvente A = 95% de acetonitrila/

10 5% de H₂O/0,05% de TFA

Solvente B = 95% de H₂O/

5% de acetonitrila/0,05% de TFAC

Cronograma Tempo Solvente A Solvente B

0,00 10,0% 90,0%

15 15,00 min. 100,00% 0,00%

Tempo de interrupção: 20,0 minutos

Tempo de re-início: 5 minutos

Detector: Sinal = 220 nm, Bw = 4; Referência= 360 nm, Bw= 100

Largura do pico > 0,1 minuto

20 Fenda = 4 nm

Injeção = 5 μ L

Exemplo 1

Preparação de 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol

4-Fluorobenzaldeído (186,0 gramas, 1,50 moles) foi

25 adicionado gota a gota a uma solução de cloreto de isopropil magnésio em tetraidrofurano (2,0 M, 787,8 gramas, 1,62 moles) mantidas em cerca de 0°C-10°C. Após a conclusão da adição, a mistura de reação foi permitida agitar a 0°C-10°C

por cerca de 2 horas.

A mistura de reação foi transferida em cerca de 70 minutos em um frasco de fundo arredondado com 4 pescoços e capacidade de 3 litros (equipado com um agitador mecânico, 5 sonda de temperatura, e entrada de nitrogênio) contendo uma solução de ácido acético glacial (126 mL) em água (1,06 L) mantidas em cerca de 5°C-15°C. O frasco e as linhas de transferência foram enxaguados no recipiente de resfriamento com THF. A mistura de duas fases resultante foi permitida 10 agitar por cerca de 15 minutos a cerca de 5°C-15°C, e então as fases foram separadas. A fase orgânica foi então lavada com uma solução de 5% de NaCl.

A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. Ácido acético glacial (253 gramas, 242 mL) foi 15 adicionado ao concentrado, o qual foi então adicionalmente concentrado sob pressão reduzida para se obter 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol como uma solução em ácido acético (359 gramas, 338 mL). A referida solução foi usada na próxima etapa sintética sem purificação adicional. Tempo 20 de retenção de HPLC 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol = 9,65 minutos

Exemplo 2

Preparação de Cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletil]acetamida

25 Um frasco de 500 mL, de fundo arredondado e com 4 pescoços foi equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura, entrada de nitrogênio, e um funil de adição de líquido de 125 mL. Ao frasco foi carregada uma solução de 1-

(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanol em ácido acético (135 gramas, 127 mL) como preparado na primeira etapa. Ácido acético glacial (90 gramas, 85,8 mL) foi então carregado ao frasco. A mistura resultante foi resfriada a cerca de 0-5°C.

5 O funil de adição de líquido de 125 mL foi carregado com 32% de ácido sulfúrico (83,7 gramas). O ácido sulfúrico foi adicionado gota a gota à mistura de reação. Durante a referida adição, a temperatura de reação foi mantida em cerca de 0-10°C. Após a conclusão da adição, a mistura de reação foi permitida amornar a cerca de 20°C-25°C em cerca de 10 40 minutos, e então agitada a cerca de 20°C-25°C por cerca de 20 horas. A mistura de reação foi então transferida em cerca de 55 minutos em um frasco de fundo arredondado de 500 mL contendo cloroacetonitrila (63,0 gramas). Durante a referida adição, a temperatura de reação foi mantida entre 15 cerca de 20°C-30°C. Após a conclusão da adição, a mistura resultante foi permitida agitar a cerca de 20°C-30°C por cerca de 3 horas. A conclusão da reação foi avaliada por HPLC.

20 Quando a reação foi concluída, a mistura foi transferida por 20 minutos em um frasco de fundo arredondado de 3 litros contendo uma mistura de água (470 mL), tolueno (62 mL), e heptano (62 mL) a cerca de 0-5°C. Durante a transferência, a mistura suprimida foi mantida entre cerca 25 de 0-10°C. Após a transferência ser concluída, a mistura de duas fases resultante foi agitada por cerca de cinco minutos, e então permitida separar as fases. A fase aquosa inferior foi removida, e então a fase orgânica foi lavada

sucessivamente com 5% de solução de cloreto de sódio, seguido de água. Heptano (178 gramas) foi adicionado à fase orgânica, e então a mistura foi destilada sob pressão reduzida para remover aproximadamente 53 mL do destilado. O 5 lote foi permitido lentamente resfriar a cerca de 20°C-25°C. Quando a mistura alcançou cerca de 29°C, o produto começou a cristalizar. A mistura foi permitida agitar a cerca de 20°C-25°C por cerca de 16 horas, e então resfriada a cerca de 0-5°C. A mistura foi filtrada e o produto foi lavado com 10 heptano. O produto foi seco para se obter cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletil]acetamida como um sólido branco (60,11 gramas, 96,4% área HPLC). Tempo de retenção de HPLC = 10,32 min. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,26 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,17 (br s, 1H), 3,95 (s, 15 2H), 3,03 (s, 2H), 1,36 (s, 6H).

Exemplo 3

Preparação de hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletilamina

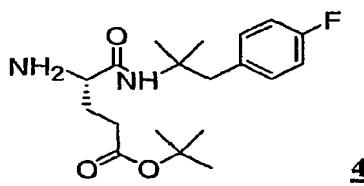
Uma solução de cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletil]acetamida (71,4 g, 0,293 mol) em etanol (125 mL) e ácido acético (55 mL) foi adicionado gota a gota a uma suspensão agitada de tiouréia (26,7 g, 0,351 mol) em etanol (125 mL) a cerca de 78°C-86°C. A mistura resultante foi permitida agitar a cerca de 80°C-86°C por cerca de 4 horas. 25 A reação foi monitorada quanto a conclusão por HPLC.

Quando a reação foi concluída, a mistura foi resfriada a cerca de 20°C-25°C e então filtrada. O frasco de reação e a pasta de filtro foram enxaguados com etanol, e

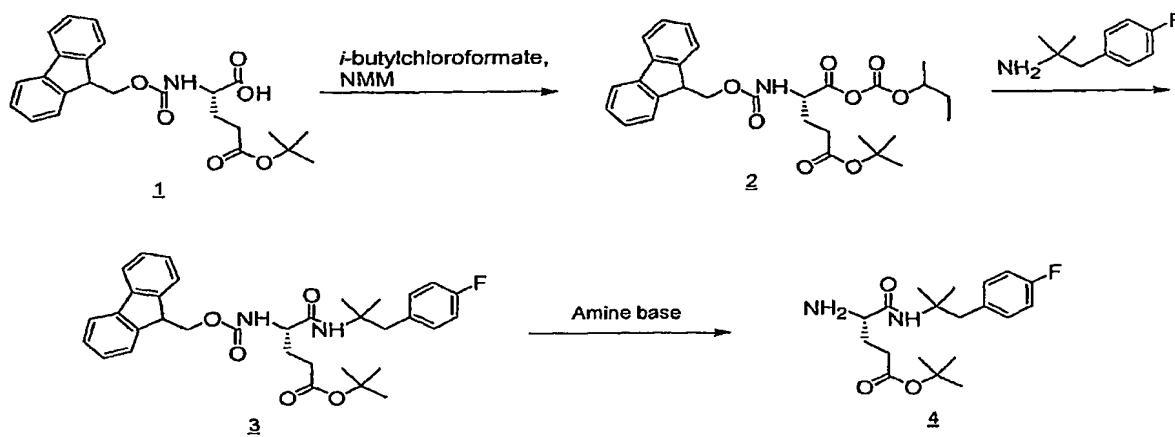
então o filtrado foi concentrado a vácuo. Água (cerca de 200 mL) e tolueno (cerca de 200 mL) foram adicionados e as fases foram vigorosamente misturadas. As fases foram separadas, e a fase orgânica superior foi descartada. Tolueno (cerca de 5 400 mL) foi adicionado à fase aquosa inferior, e a mistura resultante foi resfriada a cerca de 5°C-10°C. Uma solução de hidróxido de sódio (50% peso em peso, cerca de 50 mL) foi adicionada gota a gota para ajustar o pH da fase aquosa a cerca de 13-14. As fases foram separadas, e então a camada 10 orgânica superior foi lavada com água. Uma solução de ácido hidroclorídrico (37%, 53 g, 44 mL, 0,44 mol) foi adicionada à solução orgânica, e então a mistura foi concentrada a vácuo a um volume de aproximadamente 500 mL. Durante a concentração, a água foi removida, e o produto começou a 15 precipitar. A mistura de produto foi resfriada a cerca de 15°C e então filtrada. A pasta de produto foi enxaguada com tolueno e então seca para se obter hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)-1,1-dimetiletilamina (43,6 gramas, 87% Área de HPLC). O tempo de retenção de HPLC = 4,6 min. ^1H NMR: (DMSO-d6 com 2 gotas D_2O , 300 MHz): δ 7,31-7,16 (m, 4H), 2,86 (s, 2 H), 1,20 (s, 6H).

Exemplo 4

Preparação de éster terc- butílico de ácido 4(S)-Amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etylcarbamoil]-butírico



Esquema 6

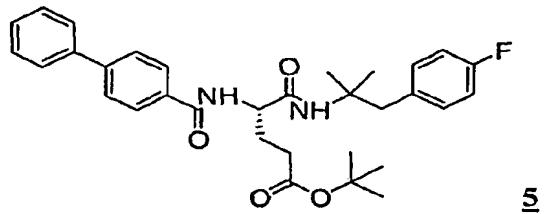


Composto 1 éster 5-terc-butílico de ácido [2(S)-
(9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pentanodióico] (161 g)
foi suspenso em tolueno (1 L). Cloroformato de isobutila
5 (59,5 g), N-metilmorfolina (91,7 g) e 2-(4-Fluoro-fenila)-
1,1-dimetil-etylamina (88,7 g como o sal hidrocloreto) foram
adicionados em seqüência a 5°C a 15°C. Após a reação ter
sido concluída em cerca de 1 hora, a solução de tolueno foi
lavada com água, tratada com dietilamina (66,2 g) e agitada
10 a temperatura ambiente até que a desproteção foi concluída
(de 2 horas a 12 horas). O produto foi extraído com 2N de
ácido hidroclorídrico e os subprodutos foram removidos por
extração com heptano. A solução aquosa resultante foi
tratada com carbonato de potássio e extraída com éter t-
15 butil metílico (TBME) para proporcionar o Composto 4 como
uma solução em TBME.

Síntese alternativa do Composto 4: Composto 1
 Éster 5-terc-butílico de ácido [2(S)-(9H-Fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pentanodióico] (1 g, 2,3 mmol) foi combinado com THF (5 mL) e 1 gota de DMF e resfriada a 0 C. 5 Cloreto de oxalila (0,328 g, 2,5 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada por cerca de 30 minutos antes de ser concentrada para formar uma espuma. A espuma resultante foi dissolvida em THF e 2-(4-Fluoro-fenila)-1,1-dimetil-10 etilamina (0,864 g, 4,6 mmol) foi adicionado. Após a reação ter sido concluída como determinado por HPLC, o Composto 4 15 foi isolado seguindo o trabalho aquoso regular.

Exemplo 5

Preparação de éster terc-butílico de ácido 4(S)-[(Bifenil-4-carbonil)amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-15 etilcarbamoil]- butírico (Composto 5)

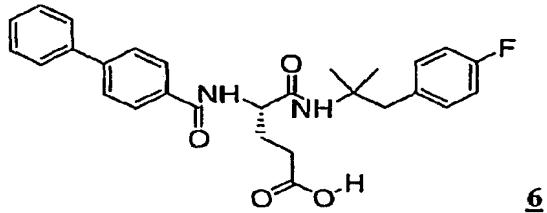


À solução TBME do Composto 4 (561 g, resistência de 20%) foram adicionados trietilamina (64,6 g) e cloreto de bifenil carbonila (58,9 g, dissolvida em THF) de 15°C a 35 °C. Após a reação ter sido concluída (1 hora a 18 horas), a 20 mistura de reação foi lavada com uma solução de HCl diluída, solução de bicarbonato de sódio e água, concentrada, e o Composto 5 foi precipitado a partir da mistura de IP A/água como cristais brancos (131 g, 77% rendimento). Dados de NMR:

1,35-s, 6H, CH₃; 1,40-s, 9H, CH₃; 2:10-m, 2H, CH₂; 2,20-2,30-m, 2H, CH₂, 2,90-3,10-m, 2H, CH₂; 4,50-m, 1H, CH; 6,80-7,80-m, 13H, Ph; 7,90 - d, 1H, NH.

Exemplo 6

5 Preparação de ácido 4(S)-[(Bifenil-4-carbonil)-amino]-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilcarbamoil]-butírico
(Composto 6)



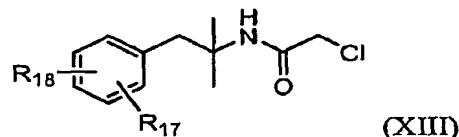
A uma suspensão do Composto 5 (100 g) em tolueno (325 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (TFA, 313 g) a 5°C a 20°C. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente até que a reação tenha sido concluída (de 4 horas a 6 horas). TFA foi removido por destilação a vácuo, a solução diluída com acetato de etila, lavada com acetato de potássio aquoso, e a cristalização foi afetada pela adição de heptano para proporcionar o Composto 6 como um sólido branco (82,7 g, rendimento 92%; Pureza-99,8% (Área de HPLC %); Resistência -98,0%; ee-99,0%). Dados de NMR: 1,37, 1,45-s, 6H, CH₃; 2,10-m, 2H, CH₂; 2,35-2,60-m, 2H, CH₂; 2,80-3,10-d, 2H, CH₂; 4,80-q, 1H, CH; 6,80-7,80-m, 13H, Ph; 7,90-s, 2H, NH.

Embora modalidades particulares da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, deve ser óbvio para aqueles versados na técnica que diversas outras

mudanças e modificações podem ser produzidas sem se desviar do espírito e âmbito da presente invenção. É portanto pretendido se cobrir nas reivindicações anexas todas as referidas mudanças e modificações que estão inseridas no 5 âmbito da presente invenção.

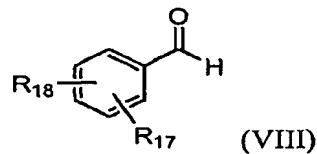
REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar um composto de fórmula (XIII),

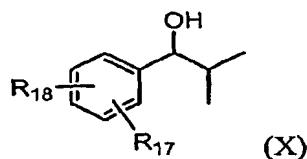


caracterizado pelo fato de que compreende:

5 (a) tratar um composto de fórmula (VIII),



com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em isopropila, magnésio haleto de, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, para proporcionar um composto de fórmula (X); e



10 (b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter,

onde:

R₁₇ e R₁₈ são cada um dos quais independentemente 15 hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, alquila (C₁-C₆), alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), arila, heteroarila, cicloalquila, -(CH₂)_nR₁₁, ou -O-(C₁-C₆)alquila;

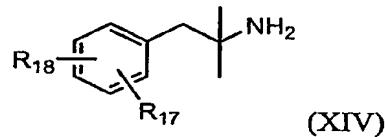
R_{11} é arila, heteroarila, ou cicloalquila; e
n é 0, 1, 2, 3, ou 4.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que o referido composto
5 organometálico é cloreto de isopropil magnésio.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2,
caracterizado pelo fato de que o referido pelo menos um
ácido compreende ácido sulfúrico.

4. Método, de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que
adicionalmente compreende:

(a) tratar o composto de fórmula (XIII) com uma
base e/ou tiouréia para se obter um composto de fórmula
(XIV); e



15 (b) tratar opcionalmente o composto de fórmula
(XIV) com um ácido farmaceuticamente aceitável para
proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável
correspondente do composto de fórmula (XIV),

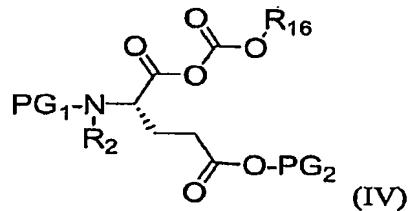
onde R_{17} e R_{18} são definidos como na reivindicação
20 1.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4,
caracterizado pelo fato de que o referido ácido
farmaceuticamente aceitável é ácido hidroclorídrico.

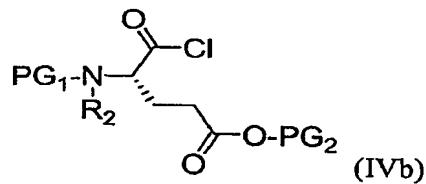
6. Método, de acordo com a reivindicação 4 ou 5,
25 **caracterizado** pelo fato de que adicionalmente compreende:

(a) tratar o composto de fórmula (XIV) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

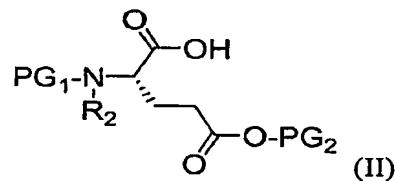
(i) um composto de fórmula (IV),



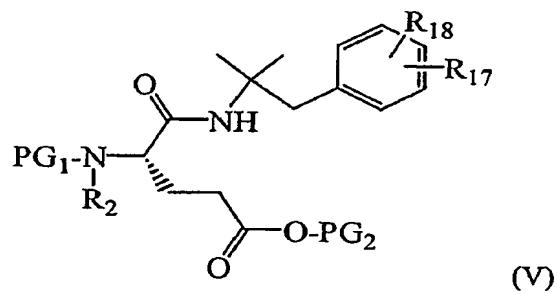
5 (ii) um composto de fórmula (IVb), e



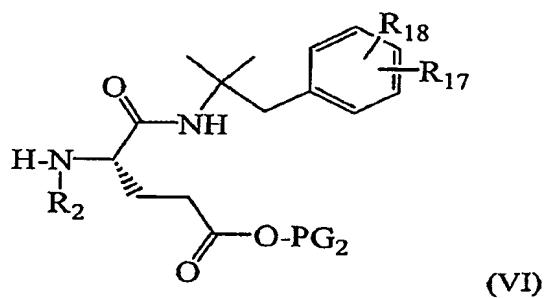
(iii) um composto de fórmula (II),



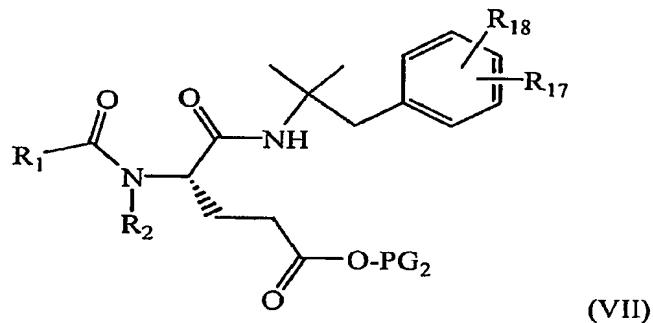
para se obter um composto de fórmula (V);



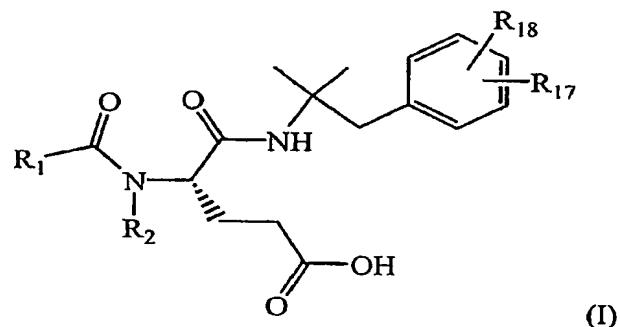
(b) remover o grupo de proteção amina do composto de fórmula (V) para se obter um composto de fórmula (VI);



(c) tratar o composto de fórmula (VI) com um cloreto ácido dotado de fórmula $R_1C(=O)Cl$ na presença de uma base para se obter um composto de fórmula (VII); e



(d) remover o grupo de proteção de ácido 5 carboxílico do composto de fórmula (VII) para se obter um composto de fórmula (I),



Onde:

R_1 é fenila, heteroarila, bifenila, arila bicíclica, arila tricíclica, heteroarila bicíclica, ou

heteroarila tricíclica, cada um dos quais opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 ou R_6 , e quando R_1 é substituído com mais de um de R_5 ou R_6 , os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

5 R_2 é hidrogênio, alquila (C_1-C_5), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), $-(CH_2)_nR_{11}$, $-OH$, ou $-O$ -alquila (C_1-C_6);

10 R_5 é arila, heteroarila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, $-O$ -arila, $-O$ -heteroarila, $-S$ -arila, $-S$ -heteroarila, $-NH$ -arila, $-NH$ -heteroarila, $-C(=O)$ -alquila (C_1-C_6), $-C(=O)$ -arila, $-C(=O)$ -heteroarila, $-SO_2$ -alquila (C_1-C_6), $-SO_2$ -arila, $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2NH$ -arila, $-SO_2NH$ -heteroarila, $-NHSO_2$ -alquila (C_1-C_6), $-NHSO_2$ -arila, $-NHSO_2$ -heteroarila, $-NHC(=O)$ -arila, $-NHC(=O)$ -heteroarila, $-C(=O)NH$ -arila, $-C(=O)NH$ -heteroarila, alquila (C_1-C_6), $-O$ -alquila (C_1-C_6), $-S$ -alquila (C_1-C_6), $-NH$ -alquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)$ -alquila (C_1-C_6), $-C(=O)NH$ -alquila (C_1-C_6), $-O$ -cicloalquila (C_1-C_6), $-S$ -cicloalquila (C_1-C_6), $-NH$ -cicloalquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)$ -cicloalquila (C_1-C_6), ou $-C(=O)NH$ -cicloalquila (C_1-C_6); cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais de R_6 , e quando R_5 é substituído com mais de um R_6 , os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

20 R_6 é hidrogênio, halogênio, $-CN$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-SH$, $-NR_7R_8$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-NR_8C(=O)R_7$, $-NR_8CO_2R_7$, $-CO_2R_7$, $-C(=O)R_7$, $-SO_2$ -alquila (C_1-C_6), $-SO_2$ -arila, $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2R_7$, $-NR_7SO_2R_8$, $-SO_2NR_7R_8$; alquila (C_1-C_6), $-O$ -alquila (C_1-C_6), $-S$ -alquila (C_1-C_6), $-NH$ -alquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)$ -alquila (C_1-C_6), $-C(=O)NH$ -alquila (C_1-C_6), $-O$ -cicloalquila

(C₁-C₆), -S-cicloalquila (C₁-C₆), -NH-cicloalquila (C₁-C₆), -NHC(=O)-cicloalquila (C₁-C₆), -C(=O)NH-cicloalquila (C₁-C₆), heterocicloalquila, -alquila (C₁-C₆)-OR₇, alquinila (C₂-C₆), alquenila (C₂-C₆), -O-alquila (C₁-C₆)-cicloalquila, -O-5 alquenila, -O-alquila (C₁-C₆) substituída com arila, arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquenila, ou alquinila opcionalmente substituída com um ou 10 mais de R₁₃ e quando R₆ é substituído com mais de um R₁₃, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₇ e R₈ são cada um dos quais independentemente hidrogênio, alquila (C₁-C₆), arila, heteroarila, alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila, -(CH₂)_n-arila, ou 15 -(CH₂)_nheteroarila; ou R₇ e R₈ junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados podem formar um grupo cílico de cinco a sete membros contendo cerca de 3 heteroátomos, cada um dos quais independentemente selecionado a partir de N, O, ou S;

20 R₁₁ é arila, heteroarila ou cicloalquila;

R₁₃ é halogênio, -O-alquila (C₁-C₆), -CO₂H, -OH, -CF₃, hidrogênio, alquila (C₁-C₆), arila, heteroarila, alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila, cicloalquila substituída com -OH, arila substituída com 25 -NH₂, arila substituída com -O-alquila (C₁-C₆), -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila;

R₁₆ é alquila (C₁-C₆);

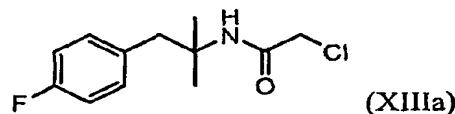
R₁₇ e R₁₈ são como definido na reivindicação 1;

PG₁ é um grupo de proteção amina;

PG₂ é a grupo de proteção de ácido carboxílico; e
n é 0, 1, 2, 3, ou 4.

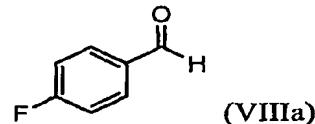
7. Método para preparar um composto de fórmula

5 (XIIIa),



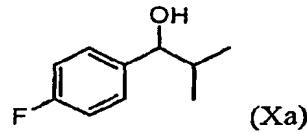
caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) tratar um composto de fórmula (VIIIa),



Com cloreto de isopropil magnésio,

para proporcionar um composto de fórmula (Xa); e



10 (b) tratar o composto de fórmula (Xa) com pelo menos um ácido seguido de cloroacetonitrila.

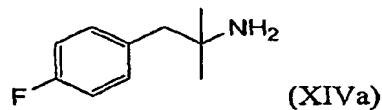
8. Método, de acordo com a reivindicação 7,
caracterizado pelo fato de que o referido pelo menos um ácido compreende ácido sulfúrico.

15 9. Método, de acordo com a reivindicação 7,
caracterizado pelo fato de que o referido pelo menos um ácido compreende ácido acético glacial e ácido sulfúrico.

10. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 7 a 9, **caracterizado** pelo fato de que adicionalmente comprehende:

5 (a) tratar o composto de fórmula (XIIIA) com uma base e/ou tiouréia para se obter um composto de fórmula (XIVa); e



(b) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIVa) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIVa).

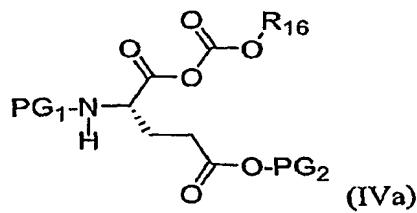
10 11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de que na etapa (a), o composto de fórmula (XIIIA) é tratado com tiouréia para se obter um composto de fórmula (XIVa).

15 12. Método, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato de que o referido ácido farmaceuticamente aceitável é ácido hidroclorídrico.

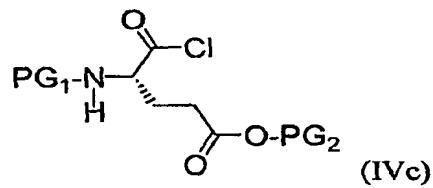
13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, **caracterizado** pelo fato de que adicionalmente comprehende:

20 (a) tratar o composto de fórmula (XIVa) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:

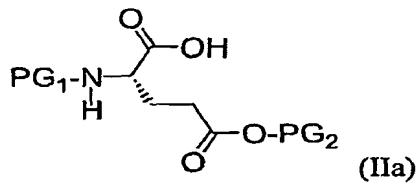
(i) um composto de fórmula (IVa),



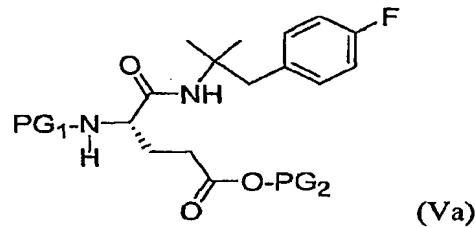
(ii) um composto de fórmula (IVc), e



(iii) um composto de fórmula IIa),

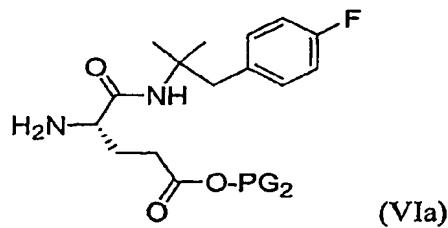


para se obter um composto de fórmula (Va);



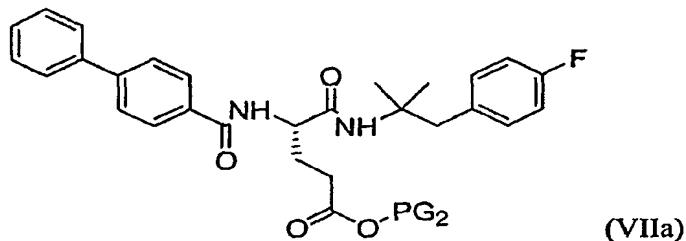
(b) remover o grupo de proteção amina do composto

5 de fórmula (Va) para se obter um composto de fórmula (VIIa);

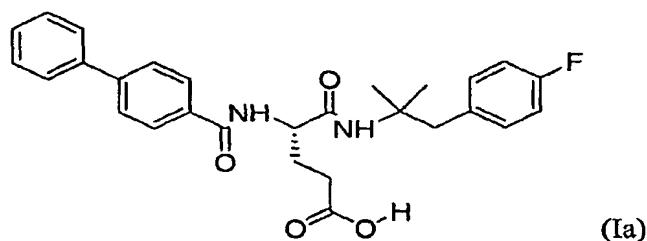


(c) tratar o composto de fórmula (VIIa) com um

cloreto ácido dotado de fórmula  na presença de uma base para se obter um composto de fórmula (VIIa); e



(d) remover o grupo de proteção de ácido carboxílico do composto de fórmula (VIIa) para se obter um composto de fórmula (Ia),

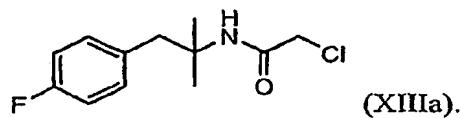


onde:

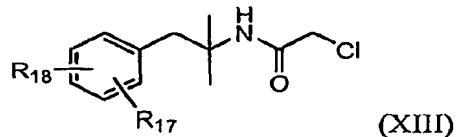
PG₁ é um grupo de proteção amina;

PG₂ é a grupo de proteção de ácido carboxílico; e R₁₆ é alquila (C₁-C₆).

10 14. Composto de fórmula (XIIIa)

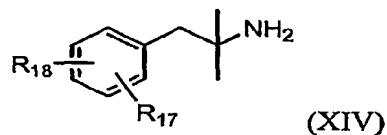


15. Composto de fórmula (XIII),



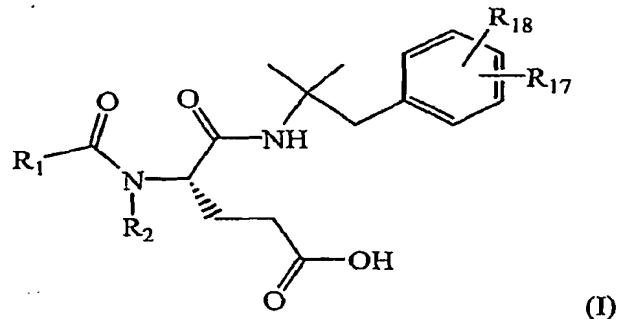
preparado por um método, de acordo com o qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e **caracterizado** pelo fato de que R₁₇ e R₁₈ são definidos como na reivindicação 1.

16. Composto de fórmula (XIV), ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,



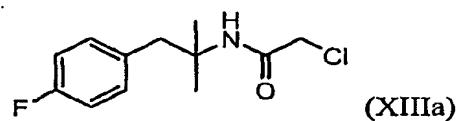
preparado por um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, e **caracterizado** pelo fato de que R₁₇ e R₁₈ são definidos como na reivindicação 1.

17. Composto de fórmula (I),



10 preparado por um método, de acordo com a reivindicação 6, e **caracterizado** pelo fato de que R₁ e R₂ são definidos como na reivindicação 7; e R₁₇ e R₁₈ são definidos como na reivindicação 1.

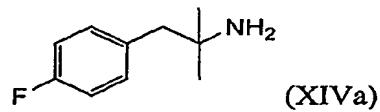
18. Composto de fórmula (XIIIa),



15 preparado por um método de acordo com o qualquer

uma das reivindicações 7 a 9.

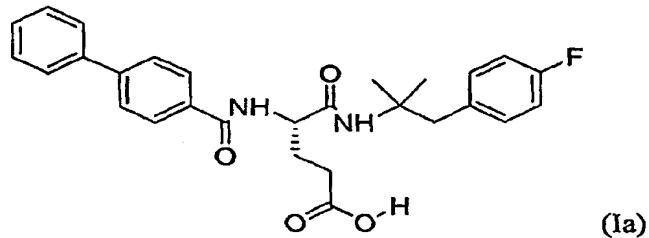
19. Composto de fórmula (XIVa), ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,



5 preparado por um método de acordo com o qualquer uma das reivindicações 10 a 12.

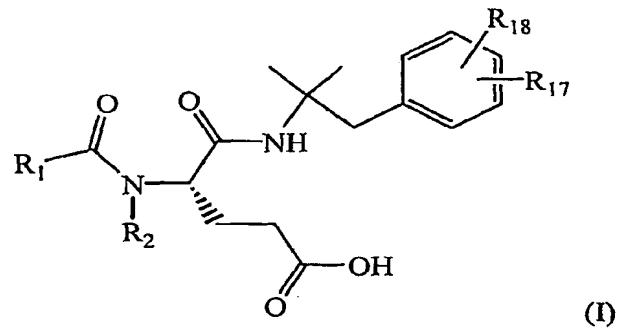
20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que o referido sal farmaceuticamente aceitável é um sal de ácido hidroclorídrico.

21. Composto de fórmula (Ia),



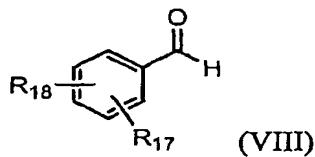
10 preparado por um método, de acordo com a reivindicação 13.

22. Método de preparar um composto de fórmula (I) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

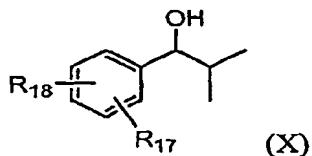


caracterizado pelo fato de que compreende:

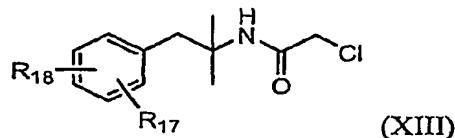
(a) tratar um composto de fórmula (VIII),



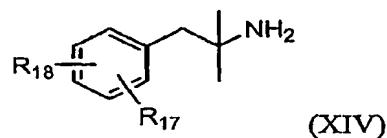
com um composto organometálico selecionado a partir do grupo que consiste em haleto de isopropil magnésio, haleto de isopropil lítio, diisopropil zinco e isopropil zinco, preferivelmente cloreto de isopropil magnésio, para proporcionar um composto de fórmula (X);



(b) tratar o composto de fórmula (X) com pelo menos um ácido e cloroacetonitrila sob condições para efetuar uma reação de Ritter para se obter um composto de fórmula (XIII),



(c) tratar o composto de fórmula (XIII) com uma base e/ou tiouréia para se obter um composto de fórmula (XIV);



(d) tratar opcionalmente o composto de fórmula (XIV) com um ácido farmaceuticamente aceitável para proporcionar um sal farmaceuticamente aceitável correspondente do composto de fórmula (XIV);

5 (e) converter o composto dotado de fórmula (XIV) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável em um composto de fórmula (I) ou os sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

onde:

10 R_1 é fenila, heteroarila, bifenila, arila bicíclica, arila tricíclica, heteroarila bicíclica, ou heteroarila tricíclica, cada um dos quais opcionalmente substituído com um ou mais de R_5 ou R_6 , e quando R_1 é substituído com mais de um de R_5 ou R_6 , os substituintes
15 podem ser idênticos ou diferentes;

R_2 é hidrogênio, alquila (C_1-C_5), alquenila (C_2-C_6), alquinila (C_2-C_6), $-(CH_2)_nR_{11}$, $-OH$, ou $-O$ -alquila (C_1-C_6);

20 R_5 é arila, heteroarila, $-(CH_2)_n$ -arila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, $-O$ -arila, $-O$ -heteroarila, $-S$ -arila, $-S$ -heteroarila, $-NH$ -arila, $-NH$ -heteroarila, $-C(=O)$ -alquila (C_1-C_6), $-C(=O)$ -arila, $-C(=O)$ -heteroarila, $-SO_2$ -alquila (C_1-C_6),
25 $-SO_2$ -arila, $-SO_2$ -heteroarila, $-SO_2NH$ -arila, $-SO_2NH$ -heteroarila, $-NHSO_2$ -alquila (C_1-C_6), $-NHSO_2$ -arila, $-NHSO_2$ -heteroarila, $-NHC(=O)$ -arila, $-NHC(=O)$ -heteroarila, $-C(=O)NH$ -arila, $-C(=O)NH$ -heteroarila, alquila ($C_1 - C_6$), $-O$ -alquila (C_1-C_6), $-S$ -alquila (C_1-C_6), $-NH$ -alquila (C_1-C_6), $-NHC(=O)$ -alquila (C_1-C_6), $-C(=O)NH$ -alquila (C_1-C_6), $-O$ -cicloalquila (C_1-C_6), $-S$ -cicloalquila (C_1-C_6), $-NH$ -cicloalquila (C_1-C_6),

-NHC(=O)-cicloalquila (C₁-C₆), ou -C(=O)NH-cicloalquila (C₁-C₆); cada alquila, arila, cicloalquila, ou heteroarila opcionalmente substituída com um ou mais de R₆, e quando R₅ é substituído com mais de um R₆, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₆ é hidrogênio, halogênio, -CN, -OCF₃, -CF₃, -NO₂, -OH, -SH, -NR₇R₈, -C(=O)NR₇R₈, -NR₈C(=O)R₇, -NR₈CO₂R₇, -CO₂R₇, -C(=O)R₇, -SO₂-alquila (C₁-C₆), -SO₂-arila, -SO₂-heteroarila, -SO₂R₇, -NR₇SO₂R₈, -SO₂NR₇R₈; alquila (C₁-C₆), -O-alquila (C₁-C₆), -S-alquila (C₁-C₆), -NH-alquila (C₁-C₆), -NHC(=O)-alquila (C₁-C₆), -C(=O)NH-alquila (C₁-C₆), -O-cicloalquila (C₁-C₆), -S-cicloalquila (C₁-C₆), -NH-cicloalquila (C₁-C₆), -NHC(=O)-cicloalquila (C₁-C₆), -C(=O)NH-cicloalquila (C₁-C₆), heterocicloalquila, -alquila (C₁-C₆)-OR₇, alquinila (C₂-C₆), alquenila (C₂-C₆), -O-alquila (C₁-C₆)-cicloalquila, -O-alquenila, -O-alquila (C₁-C₆) substituída com arila, arila, heteroarila, -(CH₂)_n-arila, -(CH₂)_n-heteroarila, -O-arila, -O-heteroarila, -S-arila, ou -S-heteroarila; cada alquila, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heteroarila, alquenila, ou alquinila opcionalmente substituída com um ou mais de R₁₃ e quando R₆ é substituído com mais de um R₁₃, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes;

R₇ e R₈ são cada um dos quais independentemente hidrogênio, alquila (C₁-C₆), arila, heteroarila, alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila, -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_nheteroarila; ou R₇ e R₈ junto com o átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são ligados podem formar um grupo cílico de cinco a sete membros contendo cerca de 3

heteroátomos, cada um dos quais independentemente selecionado a partir de N, O, ou S;

R₁₁ é arila, heteroarila ou cicloalquila;

R₁₃ é halogênio, -O-alquila (C₁-C₆), -CO₂H, -OH, 5 -CF₃, hidrogênio, alquila (C₁-C₆), arila, heteroarila, alquenila (C₂-C₆), alquinila (C₂-C₆), cicloalquila, cicloalquila substituída com -OH, arila substituída com -NH₂, arila substituída com -O-alquila (C₁-C₆), -(CH₂)_n-arila, ou -(CH₂)_n-heteroarila;

10 R₁₆ é alquila (C₁-C₆);

R₁₇ e R₁₈ são como definido na reivindicação 1;

PG₁ é um grupo de proteção amina;

PG₂ é a grupo de proteção de ácido carboxílico; e n é 0, 1, 2, 3, ou 4.

RESUMO

"MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIII); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIV) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (I); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIIIa); COMPOSTO DE FÓRMULA (XIVa) OU OS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO; COMPOSTO DE FÓRMULA (Ia); E MÉTODO DE PREPARAR UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) OU OS 10 SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO"

Trata-se de novos métodos para a preparação de derivados de ácido glutâmico de fórmula (I) e os intermediários dos mesmos e aos referidos compostos preparados pelos novos métodos.