

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2011.11.10	(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP. 126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065-0907 US
(30) Prioridade(s): 2010.11.12 US 413077 P 2010.12.20 US 201061425034 P	(72) Inventor(es): IAN M. BELL US MARK E. FRALEY US STEVEN N. GALLICCHIO US ANTHONY GINNETTI US HELEN J. MITCHELL US
(43) Data de publicação do pedido: 2013.09.18	(74) Mandatário: JOÃO LUÍS PEREIRA GARCIA RUA CASTILHO, 167 2º 1070-050 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2014.09.24 235/2014	

(54) Epígrafe: **ANTAGONISTA DO RECETOR DO CGRP DE PIPERIDINONA CARBOXAMIDA AZAINDANO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIRIGE-SE A DERIVADOS DE PIPERIDIONA CARBOXAMIDA AZAINDANO OS QUAIS SÃO ANTAGONISTAS DE RECETORES DO CGRP E ÚTEIS NO TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DE DOENÇAS NAS QUAIS O CGRP ESTÁ ENVOLVIDO, TAIS COMO ENXAQUECA. A INVENÇÃO DIRIGE-SE TAMBÉM A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO ESTES COMPOSTOS E À UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES NA PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE TAIS DOENÇAS NAS QUAIS O CGRP ESTÁ ENVOLVIDO.

DESCRIÇÃO

ANTAGONISTA DO RECETOR DO CGRP DE PIPERIDINONA CARBOXAMIDA AZAINDANO

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O CGRP (péptido relacionado com o gene da calcitonina) é um péptido de 37 aminoácidos de ocorrência natural que é gerado por processamento alternado específico do tecido de RNA mensageiro de calcitonina e é amplamente distribuído no sistema nervoso central e periférico. O CGRP está predominantemente localizado em neurónios sensoriais aferentes e centrais e medeia diversas ações biológicas, incluindo vasodilatação. O CGRP é expresso em formas alfa e beta que variam em um e três aminoácidos na ratazana e no ser humano, respetivamente. CGRP-alfa e CGRP-beta exibem propriedades biológicas semelhantes. Quando libertado da célula, o CGRP inicia as suas respostas biológicas ligando-se ao recetor do CGRP o qual é um heterodímero que consiste no recetor da calcitonina (CLR) acoplado a proteína G em associação com a proteína transmembranar única conhecida como proteína 1 modificadora da atividade do recetor (RAMP₁). Os recetores do CGRP estão predominantemente acoplados à ativação de adenililciclase e têm sido identificados e farmacologicamente avaliados em diversos tecidos e células, incluindo aqueles de origem cerebral, cardiovascular, endotelial, e no músculo liso.

O CGRP é um potente neuromodulador que tem sido implicado na patologia de distúrbios cerebrovasculares, tais como enxaqueca e cefaleia em salvas. Em estudos clínicos, foi encontrada a ocorrência de níveis elevados de CGRP na veia jugular durante crises de enxaquecas (Goadsby *et al.* (1990) *Ann. Neurol.* 28, 183-187), níveis salivares de CGRP estão elevados em sujeitos com enxaquecas (Bellamy *et al.* (2006) *Headache* 46, 24-33) e durante crises (Cady *et al.* (2009)

Headache 49, 1258-1266), e o próprio CGRP mostrou-se desencadear cefaleia por enxaqueca (Lassen *et al.* (2002) Cephalalgia 22, 54-61). Em ensaios clínicos, o antagonista do recetor do CGRP BIBN4096BS foi mostrado ser eficaz no tratamento de crises agudas de enxaqueca (Olesen *et al.* (2004) New Engl. J. Med. 350, 1104-1110) e foi capaz de prevenir a cefaleia induzida por infusão do CGRP num grupo controlo (Petersen *et al.* (2005) Clin. Pharmacol. Ther. 77, 202-213). O antagonista do recetor do CGRP biodisponível oralmente telcagepant também mostrou eficácia anti-enxaqueca em ensaios clínicos de fase III (Ho *et al.* (2008) Lancet 372, 2115-2123; Connor *et al.* (2009) Neurology 73, 970-977).

A ativação do sistema trigémino-vascular mediada por CGRP pode desempenhar um importante papel na patogénese da enxaqueca. Adicionalmente, o CGRP ativa recetores no músculo liso de vasos intracranianos, levando a vasodilatação amentada, a qual pensa-se contribuir para a dor de cefaleia durante as crises de enxaqueca (Lance, Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide, Lippincott-Raven Publishers, 1997, 3-9). A artéria meníngea média, a principal artéria na dura-máter, é inervada por fibras sensoriais do gânglio trigeminal que contém vários neuropeptídeos, incluindo CGRP. A estimulação do gânglio trigeminal no gato resultou em níveis aumentados de CGRP, e em seres humanos, a ativação do sistema trigeminal causou rubor facial e níveis aumentados de CGRP na veia jugular externa (Goadsby *et al.* (1988) Ann. Neurol. 23, 193-196). A estimulação elétrica da dura-máter em ratazanas aumentou o diâmetro da artéria meníngea média, um efeito que foi bloqueado por administração prévia de CGRP(8-37), um antagonista peptídico do recetor do CGRP (Williamson *et al.* (1997) Cephalalgia 17, 525-531). A estimulação do gânglio trigeminal aumentou o fluxo sanguíneo facial na ratazana, o qual foi inibido por CGRP(8-37) (Escott *et al.* (1995) Brain Res. 669, 93-99). A estimulação elétrica do gânglio trigeminal em sagüi produziu um aumento no

fluxo sanguíneo facial que pôde ser bloqueado pelo antagonista não peptídico do recetor do CGRP BIBN4096BS (Doods *et al.* (2000) *Br. J. Pharmacol.* 129, 420-423). Assim, os efeitos vasculares de CGRP podem ser atenuados, prevenidos ou revertidos por um antagonista do recetor do CGRP.

A vasodilatação mediada por CGRP da artéria meníngea média de ratazana mostrou sensibilizar neurónios do núcleo caudal trigeminal (Williamson *et al.* *The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Amylin, and Adrenomedullin*, Landes Bioscience, 2000, 245-247). À semelhança, a distensão de vasos sanguíneos da dura-máter durante a cefaleia por enxaqueca pode sensibilizar neurónios trigeminais. Alguns dos sintomas associados a enxaqueca, incluindo dor extra-cranial e alodinia facial, podem ser o resultado de neurónios trigeminais sensibilizados (Burstein *et al.* (2000) *Ann. Neurol.* 47, 614-624). Um antagonista do CGRP pode ser benéfico na atenuação, prevenção ou reversão dos efeitos de sensibilização neuronal.

A capacidade dos compostos da presente invenção para atuarem como antagonistas do recetor do CGRP torna-os agentes farmacológicos úteis para distúrbios que envolvem o CGRP em seres humanos e animais, mas particularmente em seres humanos. Tais distúrbios incluem enxaqueca e cefaleia em salvas (Doods (2001) *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2, 1261-1268; Edvinsson *et al.* (1994) *Cephalalgia* 14, 320-327); cefaleia de tensão crónica (Ashina *et al.* (2000) *Neurology* 14, 1335-1340); dor (Yu *et al.* (1998) *Eur. J. Pharmacol.* 347, 275-282); dor crónica (Hulsebosch *et al.* (2000) *Pain* 86, 163-175); inflamação neurogénica e dor inflamatória (Holzer (1988) *Neuroscience* 24, 739-768; Delay-Goyet *et al.* (1992) *Acta Physiol. Scand.* 146, 537-538; Salmon *et al.* (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358); dor ocular (May *et al.* (2002) *Cephalalgia* 22, 195-196), dor de dentes (Awawdeh *et al.* (2002) *Int. Endocrin. J.* 35, 30-36), diabetes mellitus não insulino dependente (Molina *et al.* (1990) *Diabetes* 39, 260-265); distúrbios vasculares; inflamação

(Zhang *et al.* (2001) *Pain* 89, 265); artrite, hiper-reatividade brônquica, asma, (Foster *et al.* (1992) *Ann. NY Acad Sci.* 657, 397-404; Schini *et al.* (1994) *Am. J Physiol.* 267, H2483-H2490; Zheng *et al.* (1993) *J. Virol* 67, 5786-5791); choque, sépsis (Beer *et al.* (2002) *Crit. Care Med.* 30, 1794-1798); síndrome de abstinência a opiáceos (Salmon *et al.* (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358); tolerância a morfina (Menard *et al.* (1996) *J. Neurosci.* 16, 2342-2351); ondas de calor em homens e mulheres (Chen *et al.* (1993) *Lancet* 342, 49; Spetz *et al.* (2001) *J. Urology* 166, 1720-1723); dermatite alérgica (Wallengren (2000) *Contact Dermatitis* 43, 137-143); psoríase; encefalite, traumatismo cerebral, isquemia, acidente vascular cerebral, epilepsia, e doenças neurodegenerativas (Rohrenbeck *et al.* (1999) *Neurobiol. Dis.* 6, 15-34); doenças da pele (Geppetti e Holzer, Eds., *Neurogenic Inflammation*, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), vermelhidão cutânea neurogénica, pele rosácea e eritema; zumbido (Herzog *et al.* (2002) *J Membr. Biol.* 189, 225); obesidade (Walker *et al.* (2010) *Endocrinology* 151, 4257-4269); doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino irritável, (Hoffman *et al.* (2002) *Scand. J. Gastroenterol.* 37, 414-422) e cistite. De particular importância é o tratamento agudo ou profilático de cefaleia, incluindo enxaqueca e cefaleia em salvas.

A Patente U.S. N.º 7.390.798, concedida a 24 de Junho de 2008 e a Publicação da Patente U.S. N.º: US 2010/0179166, publicada a 15 de Julho de 2010, divulgam um antagonista do recetor do CGRP de carboxamida. A presente invenção dirige-se a uma classe de antagonistas do recetor do CGRP altamente potente em comparação com os análogos anteriormente divulgados, composições farmacêuticas compreendendo-os e as suas utilizações em terapia.

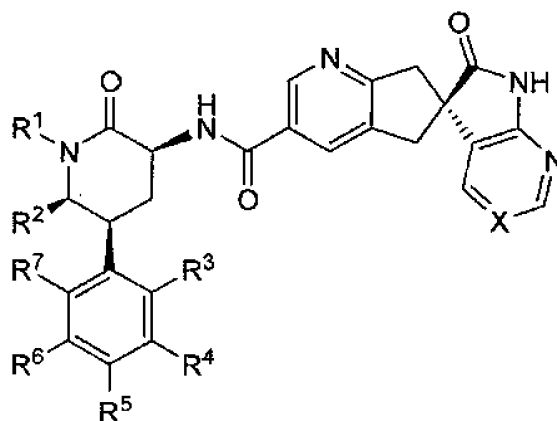
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção dirige-se a derivados de piperidiona

carboxamida azaindano os quais são antagonistas altamente potentes de recetores do CGRP e úteis no tratamento ou prevenção de doenças nas quais o CGRP está envolvido, tais como enxaqueca. A invenção dirige-se também a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e à utilização destes compostos e composições para o fabrico de um medicamento para a prevenção ou tratamento de tais doenças nas quais o CGRP está envolvido.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção dirige-se a um género de compostos de Fórmula I:



I

ou um sal farmacêuticamente aceitável destes, em que:

X é seleccionado de $-C(R^8)=$ ou $-N=$, em que R^8 é hidrogénio, F ou CN;

R^1 é seleccionado a partir do grupo que consiste em: alquilo C_{1-4} , ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo e [1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como permitido pela valência, independentemente seleccionados a partir do grupo que consiste em: F e hidroxí;

R^2 é seleccionado de hidrogénio e metilo;

onde R^2 é hidrogénio, então

R^3 é selecionado de hidrogénio, F ou Cl;
 R^4 é selecionado de hidrogénio, F ou Cl;
 R^5 é hidrogénio;
 R^6 é selecionado de hidrogénio ou F; e
 R^7 é selecionado de hidrogénio, F ou Cl;
 exceto que pelo menos dois de R^3 , R^4 , R^6 e R^7 devem ser F ou Cl, a menos que R^3 seja F, caso no qual R^4 , R^6 e R^7 podem ser todos hidrogénio; e se R^4 é Cl, então R^7 não pode ser Cl;

quando R^2 é metilo, então

R^3 é selecionado de hidrogénio, metilo, F, Cl, ou Br;
 R^4 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl;
 R^5 é selecionado de hidrogénio ou F;
 R^6 é selecionado de hidrogénio ou F; e
 R^7 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl;
 exceto que se R^5 é F, então pelo menos três de R^3 , R^4 , R^6 e R^7 devem ser F; e se R^4 é metilo ou Cl, então R^7 não pode ser metilo ou Cl.

Dentro do género, a invenção engloba um primeiro subgénero de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que X é -N=.

Também dentro do género, a invenção engloba um segundo subgénero de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que X é -CH=.

Também dentro do género, a invenção engloba um terceiro subgénero de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que X é -C(CN)=.

Também dentro do género, a invenção engloba um quarto subgénero de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^1 é alquilo C_{1-4} , opcionalmente substituído com 1 a 3 F ou hidroxilo, ou ambos.

Dentro do quarto subgénero, a invenção engloba uma primeira classe de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^1 é selecionado de: isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo,

2-metilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo e
3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo.

Dentro da primeira classe, a invenção engloba uma primeira subclasse de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^1 é 2,2,2-trifluoroetilo.

Também dentro do género, a invenção engloba um quinto subgénero de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^2 é hidrogénio.

Dentro do quinto subgénero, a invenção engloba uma segunda classe de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que pelo menos dois de R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são F ou Cl, exceto que se R^4 é Cl, então R^7 não pode ser Cl.

Também dentro do quinto subgénero, a invenção engloba uma terceira classe de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^3 é F e R^4 , R^6 e R^7 são hidrogénio.

Também dentro do género, a invenção engloba um sexto subgénero de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^2 é metilo.

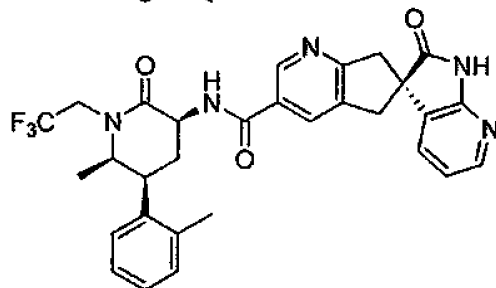
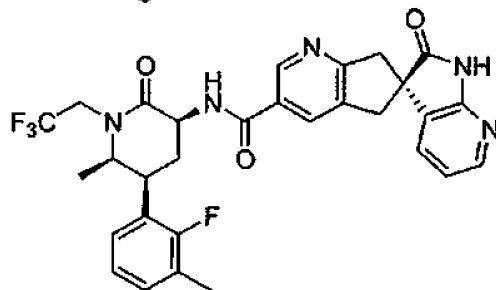
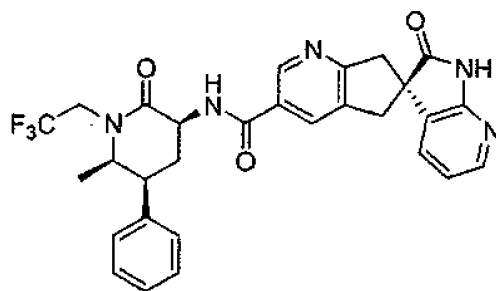
Dentro do sexto subgénero, a invenção engloba uma quarta classe de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^5 é F e pelo menos três de R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são F.

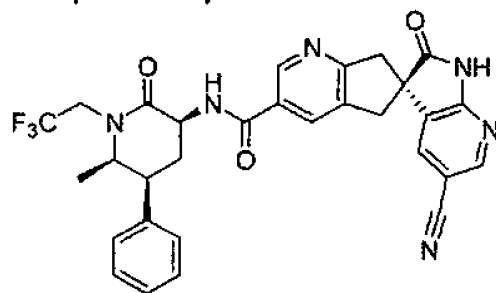
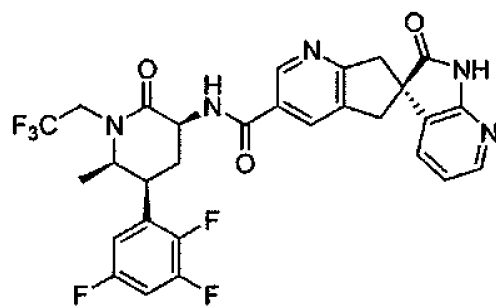
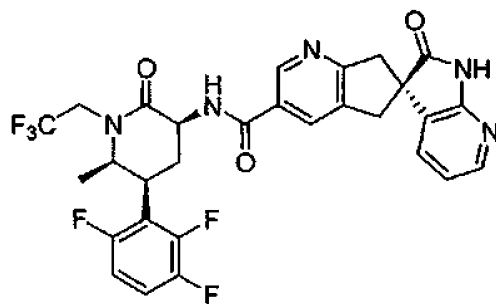
Também dentro do sexto subgénero, a invenção engloba uma quinta classe de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^5 é hidrogénio e se R^4 é metilo ou Cl, então R^7 não pode ser metilo ou Cl.

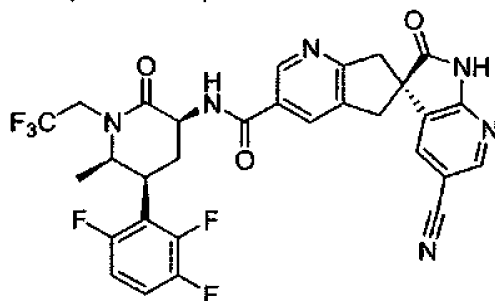
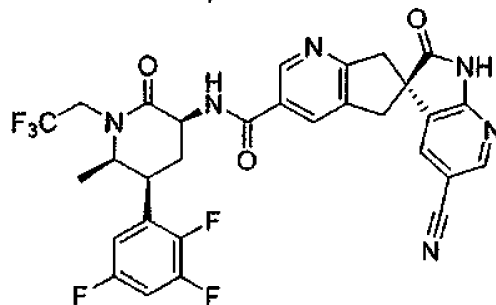
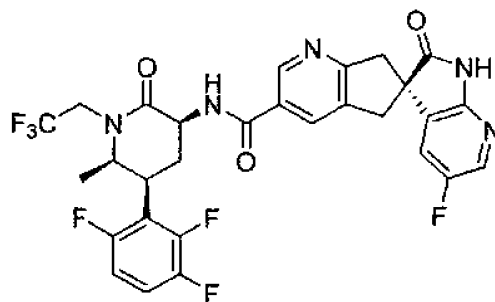
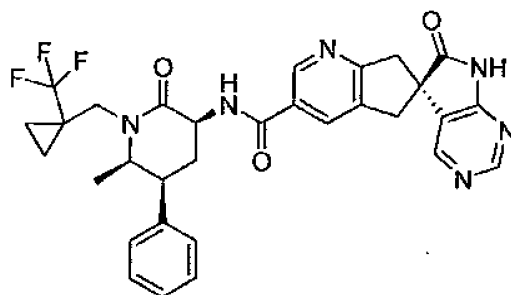
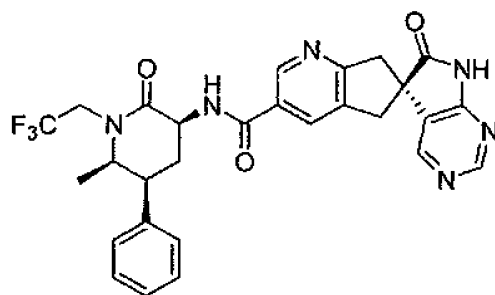
Também dentro do sexto subgénero, a invenção engloba uma sexta classe de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que R^3 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl; R^4 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl; R^5 é hidrogénio; R^6 é selecionado de hidrogénio ou F; e R^7 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl; exceto que se R^4 é metilo ou Cl, então R^7 não pode ser metilo ou Cl.

Também dentro do gênero, a invenção engloba um sétimo subgênero de compostos de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que X é -C(F)=.

A invenção também engloba um composto selecionado a partir do seguinte:







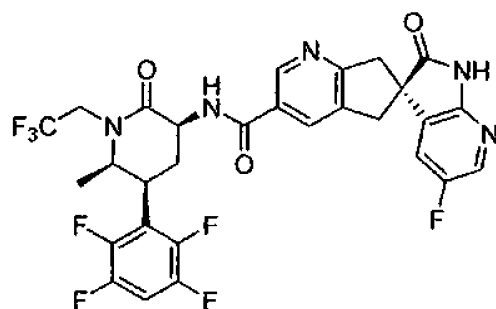
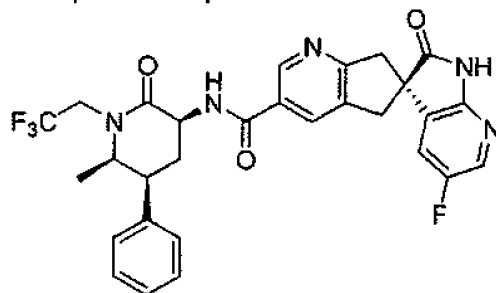
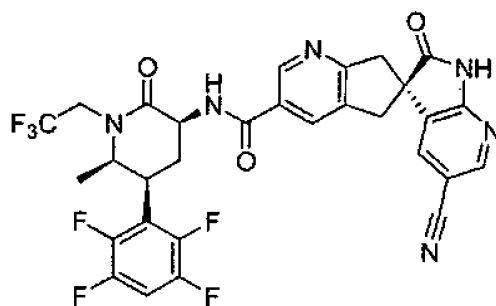


TABELA 4

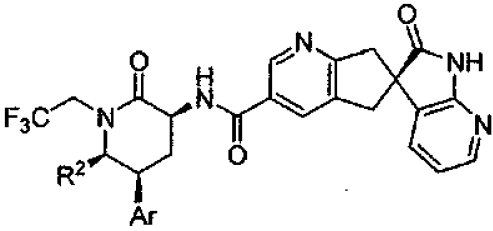
	
R ²	Ar
H	2-fluorofenilo
Me	2-clorofenilo
Me	3-metilfenilo
H	2,3-difluorofenilo
H	2,3,5-trifluorofenilo
H	2-cloro-6-fluorofenilo
H	2,6-diclorofenilo
H	2,3-diclorofenilo
H	2,3,6-trifluorofenilo
Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo
Me	3-fluoro-2-metilfenilo

TABELA 5

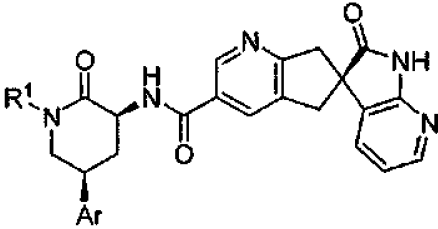
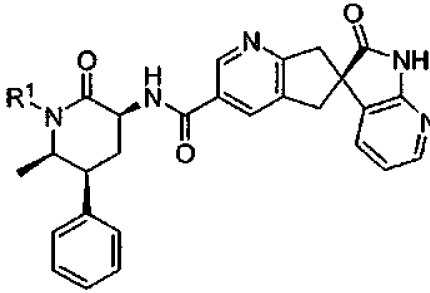
	
R ¹	Ar
ciclobutilmetilo	2,3-difluorofenilo
2-metilpropilo	2-fluorofenilo
ciclobutilmetilo	2-fluorofenilo
isopropilo	2-fluorofenilo
(2 <i>S</i>)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	2,3-difluorofenilo

TABELA 6


R ¹
3,3,3-trifluoropropilo
2-metilpropilo
(2 <i>S</i>)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo
ciclopropilmetilo
[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo
2,2-difluoroetilo
[(1 <i>R</i>)-2,2-difluorociclopropil]metilo
[(1 <i>S</i>)-2,2-difluorociclopropil]metilo

ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

A invenção também engloba uma composição farmacêutica a qual compreende um transportador inerte e o composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

Também é divulgado um método de tratar cefaleia num paciente mamífero em necessidade de tal tratamento, o qual compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável deste. Numa forma de realização específica da invenção, a cefaleia é cefaleia por enxaqueca.

A invenção também engloba a utilização de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um transportador farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cefaleia. Numa forma de realização específica da invenção, a cefaleia é cefaleia por enxaqueca.

A invenção também se dirige a medicamentos ou composições farmacêuticas para tratar doenças ou distúrbios nos quais o

CGRP está envolvido, tais como enxaqueca, os quais compreendem um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

A invenção dirige-se ainda a um método para o fabrico de um medicamento ou uma composição para tratar doenças ou distúrbios nos quais o CGRP está envolvido, tais como enxaqueca, compreendendo combinar um composto de Fórmula I com um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, assim, ocorrer com racematos e misturas racémicas, enantiómeros únicos, misturas diastereoméricas e diastereómeros individuais. Centros assimétricos adicionais podem estar presentes dependendo da natureza dos vários substituintes na molécula. Cada tal centro assimétrico produzirá, independentemente, dois isómeros óticos e pretende-se que todos os possíveis isómeros óticos e diastereómeros em misturas e compostos puros ou parcialmente purificados sejam incluídos dentro do âmbito desta invenção. A menos que uma estequiometria específica seja indicada, a presente invenção destina-se a compreender todas essas formas isoméricas destes compostos.

As sínteses independentes destes diastereómeros ou as suas separações cromatográficas podem ser alcançadas como é conhecido na técnica por modificação apropriada da metodologia aqui divulgada. A sua estequiometria absoluta pode ser determinada pela cristalografia de raios X de produtos cristalinos ou intermediários cristalinos os quais são derivados, se necessário, com um reagente contendo um centro assimétrico de configuração absoluta conhecida.

Se desejado, misturas racémicas dos compostos podem ser separadas de modo a que os enantiómeros individuais sejam isolados. A separação pode ser levada a cabo por métodos bem conhecidos na técnica, tais como o acoplamento de uma mistura racémica de compostos a um composto enantiomericamente puro para formar uma mistura diastereomérica, seguido por separação

dos diastereómeros individuais por métodos padrão, tais como cristalização fracionada ou cromatografia. A reação de acoplamento é frequentemente a formação de sais utilizando um ácido ou base enantiomericamente puro. Os derivados diastereoméricos podem, depois, ser convertidos nos enantiómeros puros por clivagem do resíduo quiral adicionado. A mistura racémica dos compostos pode também ser diretamente separada por métodos cromatográficos utilizando fases quirais estacionárias, cujos métodos são bem conhecidas na técnica.

Alternativamente, qualquer enantiómero de um composto pode ser obtido por síntese estereosseletiva usando materiais de iniciação ou reagentes opticamente puros de configuração conhecida por métodos bem conhecidos na técnica.

Nos compostos de Fórmula I, os átomos podem exibir as suas abundâncias isotópicas naturais, ou um ou mais átomos pode ser enriquecido artificialmente num isótopo particular tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferentes da massa atômica ou número de massa predominantemente encontrados na natureza. A presente invenção destina-se a incluir todas as variações isotópicas adequadas dos compostos de Fórmula I genérica. Por exemplo, diferentes formas isotópicas de hidrogénio (H) incluem prótio (^1H) e deutério (^2H). O prótio é o isótopo de hidrogénio predominante encontrado na natureza. Enriquecer para deutério pode produzir determinadas vantagens terapêuticas, tais como aumentar a semi-vida *in vivo* ou reduzir os requisitos de dosagem, ou pode proporcionar um composto útil como um padrão para a caracterização de amostras biológicas. Os compostos isotopicamente enriquecidos dentro da Fórmula I genérica podem ser preparados sem experimentação indevida por técnicas convencionais bem conhecidas para aqueles peritos na especialidade ou por processos análogos àqueles descritos nos Esquemas e Exemplos usando aqui reagentes e/ou intermediários isotopicamente enriquecidos apropriados.

Tautómeros de compostos definidos na Fórmula I são também

incluídos dentro do âmbito da presente invenção. Por exemplo, compostos incluindo grupo carbonilo $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (formas ceto) podem sofrer tautomerismo para formar grupos hidroxilo $-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-$ (formas enol). Tanto as formas ceto como enol são incluídas dentro do âmbito da presente invenção.

Como aqui utilizado, "alquilo" pretende significar estruturas lineares ou ramificadas sem ligações duplas ou triplas de carbono-a-carbono. Assim, alquilo C_{1-4} é definido para identificar o grupo como tendo 1, 2, 3 ou 4 carbonos num arranjo linear ou ramificado, de tal modo que alquilo C_{1-4} especificamente inclui, mas não está limitado a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo e *tert*-butilo.

Como é bem entendido por alguém com perícia vulgar na especialidade, "F" significa flúor, "Cl" significa cloro e "Br" significa bromo.

A frase "farmaceuticamente aceitável" é aqui empregue para se referir àqueles compostos, materiais, composições e/ou formas farmacêuticas que são, dentro do âmbito do julgamento médico ajuizado, adequados para utilização em contacto com os tecidos de seres humanos e animais sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensuráveis com um rácio benefício/risco razoável.

Como aqui utilizado, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados em que o composto de origem é modificado fazendo sais ácidos ou básicos deste. Os sais na forma sólida podem existir em mais de uma estrutura de cristais, e podem também estar na forma de hidratos. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carboxílicos; e semelhantes. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amónio quaternário do composto de origem formados, por exemplo, de ácidos não tóxicos inorgânicos

ou orgânicos. Por exemplo, tais sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico e semelhantes; e os sais preparados de ácidos orgânicos tais como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzóico, fumárico, toluenossulfónico, metanossulfónico, etano dissulfónico, ácido oxálico, isetiónico, e semelhantes. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, amónio, cálcio, cobre, férricos, ferrosos, lítio, magnésio, mangânicos, manganosos, potássio, sódio, zinco, e semelhantes.

Quando o composto da presente invenção é básico, os sais podem ser preparados a partir de ácidos não tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos ou orgânicos. Tais ácidos incluem ácido acético, benzenossulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanossulfónico, fumárico, glucónico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanossulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfónico, e semelhantes. Num aspeto da invenção os sais são ácidos cítrico, bromídrico, clorídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, e tartárico. Será entendido que, como aqui utilizado, referências aos compostos de Fórmula I destinam-se a incluir também os sais farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos específicos dentro da presente invenção incluem um composto que pode ser selecionado a partir do grupo que consiste nos compostos divulgados nos seguintes Exemplos e sais farmacologicamente aceitáveis deste e diastereómeros individuais deste.

Os compostos em causa são úteis num método de antagonismo de recetores do CGRP num paciente, tal como um mamífero em

necessidade de tal antagonismo, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto. É também divulgada a utilização dos compostos aqui divulgados como antagonistas de recetores do CGRP. Em adição a primatas, especialmente seres humanos, uma variedade de outros mamíferos podem ser tratados de acordo com o método da presente invenção.

Também é divulgado um método para o tratamento, controlo, melhoria, ou redução do risco de uma doença ou distúrbio no qual o recetor do CGRP está envolvido num paciente, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto que é um antagonista de recetores do CGRP.

A presente invenção dirige-se ainda a um método para o fabrico de um medicamento para antagonismo da atividade dos recetores do CGRP em seres humanos e animais que compreende combinar um composto da presente invenção com um transportador ou diluente farmacêutico.

O sujeito tratado nos presentes métodos é, geralmente, um mamífero, por exemplo, um ser humano, do sexo masculino ou feminino, no qual o antagonismo da atividade dos recetores do CGRP é desejado. O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" significa a quantidade do composto em causa que suscitará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano que está a ser procurada pelo investigador, veterinário, médico ou outro clínico. Como aqui utilizado, o termo "tratamento" refere-se tanto ao tratamento como à terapia de prevenção ou profilática das condições mencionadas, particularmente num paciente que esteja predisposto a tal doença ou distúrbio.

O termo "composição" como aqui utilizado pretende englobar um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Tal termo, relativamente a uma composição farmacêutica, pretende englobar um produto que compreende o(s)

princípio(s) ativo(s), e o(s) ingrediente(s) inerte(s) que constituem o transportador, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, de combinação, complexação ou agregação de quaisquer dois ou mais dos ingredientes, ou de dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Por conseguinte, as composições farmacêuticas da presente invenção englobam qualquer composição conseguida misturando um composto da presente invenção e um transportador farmacêuticamente aceitável. Por "farmacêuticamente aceitável" significa que o transportador, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não deletério para o recetor deste.

Também são divulgados pró-fármacos dos compostos desta invenção. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais dos compostos desta invenção, os quais são prontamente convertíveis *in vivo* no composto necessário. Assim, nos métodos de tratamento da presente invenção, os termos "administração de" ou "administrar um" composto devem englobar o tratamento de várias condições descritas com o composto especificamente divulgado ou com um composto o qual pode não ser especificamente divulgado, mas o qual se converte *in vivo* no composto especificado depois da administração ao paciente. Os procedimentos convencionais para a seleção e preparação de derivados do pró-fármaco adequados são descritos, por exemplo, em "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Os metabolitos destes compostos incluem espécies ativas produzidas após a introdução de compostos desta invenção no ambiente biológico.

A capacidade dos compostos da presente invenção para atuarem como antagonistas do recetor do CGRP torna-os agentes farmacológicos úteis para distúrbios que envolvem o CGRP em seres humanos e animais, mas particularmente em seres humanos.

Os compostos da presente invenção têm utilidade no tratamento, prevenção, melhoria, controlo e redução do risco

de uma ou mais das seguintes condições ou doenças: cefaleia; enxaqueca; cefaleia em salvas; cefaleia de tensão crónica; dor; dor crónica; inflamação neurogénica e dor inflamatória; dor neuropática; dor ocular; dor de dentes; diabetes; diabetes mellitus não insulino dependente; distúrbios vasculares; inflamação; artrite; hiper-reatividade brônquica, asma; choque; sépsis; síndrome de abstinência a opiáceos; tolerância a morfina; ondas de calor em homens e mulheres; dermatite alérgica; psoríase; encefalite; traumatismo cerebral; epilepsia; doenças neurodegenerativas; doenças da pele; vermelhidão cutânea neurogénica, pele rosácea e eritema; obesidade; doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino irritável, cistite; e outras condições que possam ser tratadas ou prevenidas por antagonismo dos recetores do CGRP. De particular importância é o tratamento agudo ou profilático de cefaleia, incluindo enxaqueca e cefaleia em salvas.

Os compostos em causa são ainda úteis num método para a prevenção, tratamento, controlo, melhoria, ou redução do risco das doenças, distúrbios e condições aqui referidas.

Os compostos em causa são ainda úteis num método para a prevenção, tratamento, controlo, melhoria, ou redução do risco das doenças, distúrbios e condições anteriormente mencionados em combinação com outros agentes.

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais de outros fármacos no tratamento, prevenção, controlo, melhoria, ou redução do risco de doenças ou condições para as quais os compostos de Fórmula I ou os outros fármacos podem ter utilidade, onde a combinação dos fármacos em conjunto é mais segura e mais eficaz que qualquer fármaco isolado. Esse(s) outro(s) fármaco(s) pode(m) ser administrado(s) por uma via e numa quantidade comumente utilizada para esse fim, contemporaneamente ou sequencialmente com um composto de Fórmula I. Quando um composto de Fórmula I é usado contemporaneamente com um ou mais de outros fármacos, uma composição farmacêutica em forma farmacêutica unitária

contendo esses outros fármacos e o composto de Fórmula I é preferida. No entanto, a terapia de combinação podem também incluir terapias nas quais o composto de Fórmula I e um ou mais de outros fármacos são administrados em diferentes horários de sobreposição. É também contemplado que quando utilizados em combinação com um ou mais de outros princípios ativos, os compostos da presente invenção e os outros princípios ativos podem ser usados em menores doses do que quando cada um é utilizado isoladamente. Por conseguinte, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que contêm um ou mais de outros princípios ativos, em adição a um composto de Fórmula I.

Por exemplo, os presentes compostos podem ser usados em conjunção com um agente anti-enzaceca, tal como ergotamina e dihidroergotamina, ou outros agonistas da serotonina, especialmente um agonista de 5-HT_{1B/1D}, por exemplo, sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, almotriptano, frovatriptano, donitriptano, e rizatriptano, um agonista de 5-HT_{1D} tal como PNU-142633 e um agonista de 5-HT_{1F} tal como LY334370; um inibidor da ciclooxigenase, tal como um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2, por exemplo, rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib ou paracoxib; um agente anti-inflamatório não esteroide ou um agente anti-inflamatório de supressão de citoquinas, por exemplo, com um composto tal como ibuprofeno, cetoprofeno, fenoprofeno, naproxeno, indometacina, sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam, cetorolac, etodolac, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico, ácido tolfenâmico, diclofenac, oxaprozina, apazona, nimesulida, nabumetona, tenidap, etanercept, tolmetina, fenilbutazona, oxifenbutazona, diflunisal, salsalato, olsalazina ou sulfasalazina e semelhantes; ou glucocorticoides. À semelhança, os compostos imediatos podem ser administrados com um analgésico tal como aspirina, acetaminofeno, fenacetina, fentanilo, sufentanilo, metadona, acetil metadol,

buprenorfina ou morfina.

Adicionalmente, os presentes compostos podem ser usados em conjunção com um inibidor de interleucinas, tal como um inibidor da interleucina-1; um antagonista do recetor de NK-1, por exemplo, aprepitant; um antagonista de NMDA; um antagonista NR2B; um antagonista do recetor de bradiquinina-1; um agonista do recetor AI de adenosina; um bloqueador dos canais de sódio, por exemplo, lamotrigina; um agonista opiáceo tal como acetato de levometadilo ou acetato de metadilo; um inibidor de lipoxigenases, tal como um inibidor de 5-lipoxigenase; um antagonista de recetores alfa, por exemplo, indoramina; um agonista de recetores alfa; um antagonista do recetor vanilloid; um inibidor da renina; um inibidor da granzima B; um antagonista da substância P; um antagonista da endotelina; um precursor de norepinefrina; agentes anti-ansiedade tais como diazepam, alprazolam, clordiazepóxido e clorazepato; antagonistas do recetor 5HT₂ de serotonina; agonistas opioides tais como codeína, hidrocodona, tramadol, dextropropoxifeno e fentanilo; um agonista, antagonista ou potenciador de mGluR5; um modulador do recetor GABA A, por exemplo, acamprosato de cálcio; antagonistas ou agonistas nicotínicos incluindo nicotina; agonistas ou antagonistas muscarínicos; um inibidor seletivo da re-captção de serotonina, por exemplo, fluoxetina, paroxetina, sertralina, duloxetina, escitalopram, ou citalopram; um anti-depressivo, por exemplo, amitriptilona, nortriptilina, clomipramina, imipramina, venlafaxina, doxepina, protriptilina, desipramina, trimipramina, ou imipramina; um antagonista dos leucotrienos, por exemplo, montelucaste ou zafirlucaste; um inibidor de óxido nítrico ou um inibidor da síntese de óxido nítrico.

Também, os presentes compostos podem ser usados em conjunção com um inibidor de junções comunicantes; bloqueadores dos canais de cálcio neuronais, tais como civamida; antagonista AMPA/KA tais como LY293558; agonistas dos recetores sigma; e vitamina B2.

Também, os presentes compostos podem ser usados em conjugação com alcaloides do ergot, que não a ergotamina e dihidroergotamina, por exemplo, ergonovina, ergonovina, metilergonovina, metergolina, mesilatos ergoloides, dihidroergocornina, dihidroergocristina, dihidroergocriptina, dihidro- α -ergocriptina, dihidro- β -ergocriptina, ergotoxina, ergocornina, ergocristina, ergocriptina, α -ergocriptina, β -ergocriptina, ergosina, ergostano, bromocriptina, ou metisergida.

Adicionalmente, os presentes compostos podem ser usados em conjugação com um antagonista beta-adrenérgico, tal como timolol, propanolol, atenolol, metoprolol ou nadolol, e semelhantes; um inibidor da MAO, por exemplo, fenelzina; um bloqueador dos canais de cálcio, por exemplo, flunarizina, diltiazem, amlodipina, felodipina, nisolipina, isradipina, nimodipina, lomerizina, verapamil, nifedipina, ou proclorperazina; neurolépticos tais como olanzapina, droperidol, proclorperazina, clorpromazina e quetiapina; e anticonvulsivos tais como topiramato, zonisamida, tonabersat, carabersat, levetiracetam, lamotrigina, tiagabina, gabapentina, pregabalina ou divalproex de sódio; um anti-hipertensivo tal como um antagonista da angiotensina II, por exemplo, losartan, irbesartin, valsartan, eprosartan, telmisartan, olmesartan, medoxomil, candesartan e candesartan cilexetil, um antagonista da angiotensina I, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, tal como lisinopril, enalapril, captopril, benazepril, quinapril, perindopril, ramipril e trandolapril; ou toxina botulínica tipo A ou B.

Os presentes compostos podem ser usados em conjugação com um potenciador, tal como cafeína, um antagonista H₂, simeticona, hidróxido de alumínio ou magnésio; um descongestionante, tal como oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, ou levo-desoxi-efedrina; um antitússico, tal como caramifeno, carbetapentano, ou dextrometorfano; um diurético; um agente

pró-cinético, tal com metoclopramida ou domperidona; um sedativo ou anti-histamínico não sedativo, tal como acrivastina, azatadina, bromodifenidramina, bromfeniramina, carbinoxamina, clorfeniramina, clemastina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, difenidramina, doxilamina, loratadina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, prometazina, pirilamina, terfenadina, triprolidina, fenilefrina, fenilpropanolamina, ou pseudoefedrina. Os presentes compostos podem também ser usados em conjunção com antieméticos.

Numa forma de realização da invenção os presentes compostos são usados em conjunção com um agente anti-enzaxueca, tal como: ergotamina ou dihidroergotamina, um agonista de 5-HT, especialmente um agonista de 5-HT_{1B/1D}, em particular, sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, almotriptano, frovatriptano, donitriptano, avitriptano e rizatriptano, e outros agonistas da serotonina; e um inibidor da ciclooxigenase, tal como um inibidor seletivo da ciclooxigenase-2, em particular, rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib ou paracoxib.

As combinações acima incluem combinações de um composto da presente invenção não só com um outro composto ativo, mas também com dois ou mais de outros compostos ativos. Do mesmo modo, os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com outros fármacos que são usados na prevenção, tratamento, controlo, melhoria, ou redução do risco das doenças ou condições para as quais os compostos da presente invenção são úteis. Esses outros fármacos podem ser administrados por uma via e numa quantidade comumente utilizada para esse fim, contemporaneamente ou sequencialmente com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção é usado contemporaneamente com um ou mais de outros fármacos, uma composição farmacêutica contendo esses outros fármacos em adição ao composto da presente invenção é preferida. Por conseguinte, as composições farmacêuticas da presente invenção

incluem aquelas que também contêm um ou mais de outros princípios ativos, em adição a um composto da presente invenção.

O rácio de peso do composto da presente invenção para o(s) outro(s) princípio(s) ativo(s) pode variar e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada será usada. Assim, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com outro agente, o rácio de peso do composto da presente invenção para o outro agente variará geralmente de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, ou de cerca 200:1 a cerca de 1:200. As combinações de um composto da presente invenção e outros princípios ativos também estarão, geralmente, dentro do intervalo anteriormente mencionado, mas em cada caso, uma dose eficaz de cada princípio ativo deveria ser usada

Em tais combinações, o composto da presente invenção e outros agentes ativos podem ser administrados separadamente ou em conjunção. Em adição, a administração de um elemento pode ser antes de, concorrente a, ou subsequente à administração de outro(s) agente(s), e através da mesma ou de diferentes vias de administração.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por vias de administração oral, parentérica (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção ou infusão intracisternal, injeção subcutânea, ou implante), por pulverização para inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual, bucal ou tópica e podem ser formulados, isolados ou em conjunto, em formulações de dosagens unitárias adequadas contendo transportadores, adjuvantes e veículos não tóxicos convencionais farmacologicamente aceitáveis apropriados para cada via de administração. Em adição ao tratamento de animais de sangue quente, os compostos da invenção são eficazes para utilização em seres humanos.

As composições farmacêuticas para a administração dos compostos desta invenção podem ser convenientemente

apresentadas numa forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de colocar o princípio ativo em associação com o transportador o qual constitui um ou mais dos ingredientes acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas colocando, uniformemente e intimamente, o princípio ativo em associação com um transportador líquido ou com um transportador sólido finamente dividido ou ambos, e em seguida, se necessário, dar forma ao produto para a formulação desejada. Na composição farmacêutica o composto ativo é incluído numa quantidade suficiente para produzir o efeito desejado sobre o processo ou condição de doenças. Como aqui utilizado, o termo "composição" pretende englobar um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, diretamente ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

As composições farmacêuticas contendo o princípio ativo podem estar numa forma adequada para utilização oral, por exemplo, como comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, soluções, cápsulas duras ou moles, ou xaropes ou elixires. As composições destinadas a utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo que consiste em agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes e agentes conservantes, de modo a proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas. Os comprimidos contêm o princípio ativo em mistura com excipientes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis os quais são adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou

fosfato de sódio; agentes de granulação ou desintegração; por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para atrasar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, deste modo, proporcionar uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardamento do tempo, tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, pode ser empregue. Também podem ser revestidos pelas técnicas descritas nas Patentes U.S. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para libertação controlada. Os comprimidos orais podem também ser formulados para libertação imediata, tais como comprimidos ou hóstias de fusão rápida, comprimidos de dissolução rápida ou películas de dissolução rápida.

As formulações para utilização oral podem também estar presentes como cápsulas de gelatina duras, em que o princípio ativo está misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas de gelatina moles, em que o princípio ativo está misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida, ou azeite.

As suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com excipientes adequados para o fabrico de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma adragante e goma acácia; agentes dispersantes ou humectantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos gordos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de

cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitano, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo, etilo, ou n-propilo, p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes edulcorantes, tais como sacarose e sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo o princípio ativo num óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou num óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelhas, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes edulcorantes tais como aqueles estabelecidos acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para proporcionar uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Os pós e grânulos dispersáveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o princípio ativo em mistura com um agente dispersante ou humectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes, podem também estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção podem também estar na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Os agentes emulsionantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma de acácia ou goma

tragacanto, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de sorbitano, e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões podem também conter agentes edulcorantes e aromatizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações podem também conter um emoliente, um conservante e agentes aromatizantes e corantes.

As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa injetável estéril ou oleaginosa. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregues estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotónica. Em adição, óleos estéreis, fixos, são convencionalmente empregues como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregue, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Em adição, ácidos gordos tais como ácido oleico, encontram utilização na preparação de injetáveis.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas misturando o fármaco com um excipiente não irritante adequado o qual é sólido a temperaturas habituais, mas líquido à temperatura retal e, portanto, irá derreter no reto para libertar o fármaco. Tais materiais são manteiga de cacau e polietilenoglicóis.

Para utilização tópica, cremes, pomadas, geleias, soluções ou suspensões e semelhantes, contendo os compostos da presente invenção são empregues. À semelhança, adesivos transdérmicos podem também ser usados para administração tópica.

A composição farmacêutica e método da presente invenção podem compreender ainda outros compostos terapeuticamente ativos como aqui referidos, os quais são normalmente aplicados no tratamento das condições patológicas acima mencionadas.

No tratamento, prevenção, controlo, melhoria, ou redução do risco de condições as quais requerem antagonismo da atividade do recetor do CGRP, um nível de dosagem apropriado será, geralmente, cerca de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal do paciente por dia, o qual pode ser administrado em doses únicas ou múltiplas. Um nível de dosagem adequado pode ser cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, ou cerca de 0,1 a 50 mg/kg por dia. Dentro deste intervalo, a dosagem pode ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ou 5 a 50 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições podem ser proporcionadas na forma de comprimidos contendo 1,0 a 1000 miligramas do princípio ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, e 1000,0 miligramas do princípio ativo para o ajuste sintomático da dosagem para um paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados num regime de 1 a 4 vezes ao dia, ou podem ser administrados uma ou duas vezes ao dia.

Ao tratar, prevenir, controlar, melhorar, ou reduzir o risco de cefaleia, enxaqueca, cefaleia em salvas, ou outras doenças para as quais os compostos da presente invenção estão indicados, resultados geralmente satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados numa dosagem diária de desde cerca de 0,1 miligramas a cerca de 100 miligramas por quilograma de peso corporal do animal, dada como uma dose diária única ou em doses divididas duas a seis vezes

ao dia, ou em forma de libertação sustentada. Para a maioria dos grandes mamíferos, a dosagem diária total é de cerca de 1,0 miligramas a cerca de 1000 miligramas, ou de cerca 1 miligrama a cerca de 50 miligramas. No caso de um ser humano adulto de 70 kg, a dose diária total será geralmente de cerca de 7 miligramas a cerca de 350 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica ótima.

Será entendido, no entanto, que o nível de dose específico e frequência de dosagem para qualquer paciente particular pode variar e dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregue, a estabilidade metabólica e duração de ação desse composto, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, modo e tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, a gravidade da condição particular, e da terapia submetida ao hospedeiro.

A utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como antagonistas da atividade do recetor do CGRP pode ser demonstrada por metodologia conhecida na técnica. A inibição da ligação de ^{125}I -CGRP a recetores e o antagonismo funcional de recetores do CGRP foram determinados como segue:

ENSAIO DE LIGAÇÃO DO RECETOR NATIVO: A ligação de ^{125}I -CGRP a recetores em membranas celulares SK-N-MC foi levada a cabo essencialmente como descrito (Edvinsson *et al.* (2001) *Eur. J. Pharmacol.* 415, 39-44). Resumidamente, as membranas (25 μg) foram incubadas em 1 ml de tampão de ligação [HEPES a 10 mM, pH 7,4, MgCl_2 a 5 mM e albumina de soro bovino (BSA) a 0,2%] contendo ^{125}I -CGRP a 10 pM e antagonista. Após incubação à temperatura ambiente durante 3 h, o ensaio foi terminado por filtração através de placas de filtros de fibra de vidro GFB (PerkinElmer) que tinham sido bloqueadas com polietileneimina a 0,5% durante 3 h. Os filtros foram lavados três vezes com tampão de ensaio arrefecido com gelo (HEPES

a 10 mM, pH 7,4 e $MgCl_2$ a 5 mM), em seguida as placas foram secas ao ar. Fluido de cintilação (50 μ l) foi adicionado e a radioatividade foi contada num Topcut (Packard Instrument). A análise de dados foi levada a cabo usando Prism e o K_I foi determinado usando a equação de Cheng-Prusoff (Cheng & Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108).
RECTOR RECOMBINANTE: O recetor CL humano (número de adesão ao Genbank L76380) foi subclonado no vetor de expressão pIRESHyg2 (BD Biosciences Clontech) como um fragmento 5'NheI e 3'PmeI. A RAMP1 humana (número de adesão ao Genbank AJ001014) foi subclonada no vetor de expressão pIRESpuo2 (BD Biosciences Clontech) como um fragmento 5'NheI e 3'NotI. Células HEK 293 (células renais embrionárias humanas; ATCC #CRL-1573) foram cultivadas em DMEM com glucose a 4,5 g/l, piruvato de sódio a 1 mM e glutamina a 2 mM suplementadas com soro bovino fetal (FBS) a 10%, penicilina a 100 unidades/ml e estreptomicina a 100 μ g/ml, e mantidas a 37 °C e 95% de humidade. As células foram sub-cultivadas por tratamento com tripsina a 0,25% com EDTA a 0,1% em HBSS. A geração de uma linha celular estável foi conseguida por co-transfecção de 10 μ g de DNA com 30 μ g de Lipofectamine 2000 (Invitrogen) em balões de 75 cm^2 . Os constructos de expressão de recetor CL e RAMP1 foram co-transfetados em quantidades iguais. Vinte e quatro horas antes da transfecção, as células foram diluídas e meio seletivo (meio de crescimento + higromicina a 300 μ g/ml e puromicina a 1 μ g/ml) foi adicionado no dia seguinte. Uma linha celular clonada foi gerada por deposição celular única utilizando um FACS Vantage SE (Becton Dickinson). O meio de crescimento foi ajustado para higromicina a 150 μ g/ml e puromicina a 0,5 μ g/ml para propagação celular.

ENSAIO DE LIGAÇÃO DO RECTOR RECOMBINANTE: As células expressando o recetor CL humano/RAMP₁ recombinante foram lavadas com PBS e colhidas num tampão de colheita contendo HEPES a 50 mM, EDTA a 1 mM e inibidores de proteases Complete™

(Roche). A suspensão celular foi interrompida com um homogeneizador laboratorial e centrifugada a 48 000 g para isolar membranas. Os sedimentos foram suspensos de novo em tampão de colheita mais sacarose a 250 mM e armazenados a -70°C . Para ensaios de ligação, 20 μg de membranas foram incubados em 1 ml de tampão de ligação (HEPES a 10 mM, pH 7,4, MgCl_2 a 5 mM, e BSA a 0,2%) durante 3 h à temperatura ambiente contendo ^{125}I -hCGRP (GE Healthcare) a 10 pM e antagonista. O ensaio foi terminado por filtração através de placas com filtro de fibra de vidro GFB de 96 poços (PerkinElmer) que foram bloqueadas com polietileneimina a 0,05%. Os filtros foram lavados 3 vezes com tampão de ensaio arrefecido em gelo (HEPES a 10 mM, pH 7,4, e MgCl_2 a 5 mM). Fluido de cintilação foi adicionado e as placas foram contadas num Topcut (Packard). Ligação não específica foi determinada e a análise de dados foi levada a cabo com a constante de dissociação aparente (K_i) determinada usando quadrados mínimos não lineares ajustando os dados de CPM unidos à equação abaixo:

$$Y_{\text{obs}} = \frac{(Y_{\text{máx}} - Y_{\text{mín}})(\%I_{\text{máx}} - \%I_{\text{mín}}) + Y_{\text{mín}} + (Y_{\text{máx}} - Y_{\text{mín}})(100 - \%I_{\text{máx}}/100)}{1 + ([\text{Fármaco}]/K_i(1 + [\text{Radiomarcador}]/K_d))^{nH}}$$

Onde Y é CPM unido observado, $Y_{\text{máx}}$ é contagens de uniões totais, $Y_{\text{mín}}$ é contagens de uniões não específicas, $(Y_{\text{máx}} - Y_{\text{mín}})$ é contagens de uniões específicas, $\%I_{\text{máx}}$ é a percentagem máxima de inibição, $\%I_{\text{mín}}$ é a percentagem mínima de inibição, radiomarcador é a sonda, e o K_d é a constante de dissociação aparente para o radioligando para o recetor como determinado por experimentos de saturação quentes.

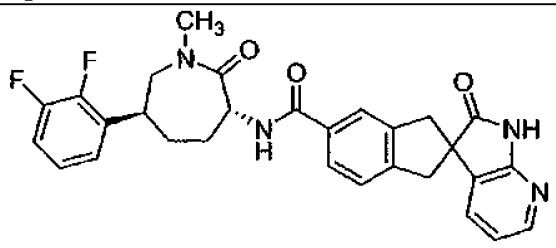
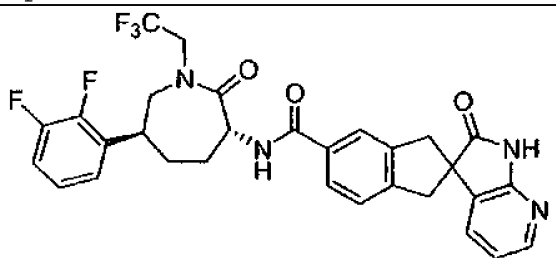
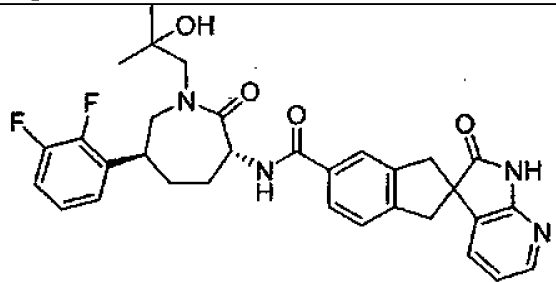
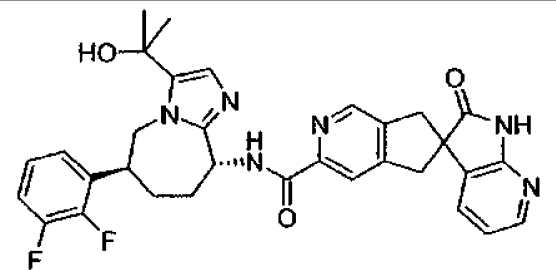
ENSAIO FUNCIONAL DO RECETOR RECOMBINANTE: As células foram suspensas de novo em DMEM/F12 (Hyclone) suplementadas com BSA a 1 g/l e isobutil-metilxantina a 300 μM . As células foram, em seguida, semeadas numa placa de 384 poços (Proxiplate Plus 384; 509052761; Perkin-Elmer) a uma densidade de 2000 células/poço e incubadas com antagonista durante 30 min a 37

°C. α -CGRP humano foi, em seguida, adicionado às células a uma concentração final de 1,2 nM e incubado uns 20 min adicionais a 37 °C. Depois de estimulação com agonista, as células foram processadas para determinação de cAMP usando o procedimento de duas etapas de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante (kit de ensaio HTRF cAMP dinâmico 2; 62AM4PEC; Cisbio). Os dados em bruto foram transformados em concentrações de cAMP usando uma curva padrão, em seguida, curvas dose-resposta foram traçadas e os valores dos pontos de inflexão (IP) foram determinados.

Valores de K_i exemplificativos no ensaio de ligação do recetor recombinante para compostos exemplificativos da invenção são proporcionados na tabela abaixo:

Exemplo	K_i (nM)
1	0,067
3	0,067
4	0,015
5	0,017
6	0,21
11	0,25
17	0,055
26	0,093
30	0,14
31	0,17
33	0,011
34	0,066

Os dados de ligação do CGRP de análogos divulgados na Patente U.S. N.º 7.390.798 e Publicação U.S. N.º 2010/0179166 são mostrados na tabela seguinte:

Composto	K_i (nM)
Exemplo 8 do documento US 7.390.798	
	7,4
Exemplo 9 do documento US 7.390.798	
	1,9
Exemplo 10 do documento US 7.390.798	
	1,7
Exemplo 8 do documento US 2010/0179166	
	4,3

O Exemplo 32 do documento US 7.390.798 possuía potência sub-nanomolar, mas é estruturalmente distinto dos compostos da invenção aqui descritos.

As seguintes abreviaturas são utilizadas ao longo do texto:

Me:	metilo
Et:	etilo
<i>t</i> -Bu:	<i>tert</i> -butilo
Bu:	butilo
<i>i</i> -Pr:	isopropilo
Ar:	arilo
Ph:	fenilo
Bn:	benzilo
Py:	piridilo
Ac:	acetilato
OAc:	acetato
DCE:	1,2-dicloroetano
TFA:	ácido trifluoroacético
TEA:	triethylamina
Boc:	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BOP:	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) <i>tris</i> (dimetilamino) fosfônio
DIEA:	<i>N,N</i> -diisopropyletilamina
HOBT:	1-hidroxibenzotriazol
EDC:	cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
PyCIU:	clorodipirrolidinocarbénio
<i>n</i> -BuLi:	<i>n</i> -butilítio
HATU:	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurón io
EDTA:	ácido etilenodiaminotetraacético
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamida
HMDS:	hexametildisilazano
THF:	tetrahidrofurano
DMSO:	dimetilsulfóxido
SEM:	2-trimetilsililetoximetilo
SEMCl:	cloreto de 2-trimetilsililetoximetilo

PBPB:	brometo-perbrometo de piridínio
DMEM:	Meio de Eagle modificado por Dulbecco (rico em glucose)
FBS:	soro bovino fetal
BSA:	albumina de soro bovino
PBS:	Tampão fosfato-salino
HEPES:	ácido <i>N</i> -(2-hidroxiethyl)piperazina- <i>N'</i> -(2-etanossulfónico)
min:	minutos
h:	horas
aq:	aquoso
HPLC:	cromatografia líquida de alta eficiência
LCMS:	cromatografia líquida-espectrometria de massas
SFC:	cromatografia com fluido supercrítico
NMP:	1-metil-2-pirrolidinona
DMA:	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
NBS:	<i>N</i> -bromosuccinimida
dppf:	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dba:	dibenzilidenoacetona
Ms:	metanossulfonilo
p-Ts:	4-toluenossulfonilo
trisyl:	2,4,6-triisopropilbenzenossulfonilo
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina

Os métodos para preparar os compostos desta invenção estão ilustrados nos seguintes Esquemas e Exemplos. Os materiais de iniciação são feitos de acordo com procedimentos conhecidos na técnica ou como aqui ilustrado.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados prontamente de acordo com os Esquemas e exemplos específicos seguintes, ou modificações destes, usando materiais de iniciação, reagentes e procedimentos de síntese convencionais prontamente disponíveis. Nestas reações, é também possível fazer uso de variantes, as quais são, elas próprias, conhecidas para aqueles de perícia vulgar nesta especialidade, mas não são mencionadas em maior detalhe. Os procedimentos gerais para fazer os compostos reivindicados nesta invenção podem ser

prontamente entendidos e apreciados por um perito na especialidade a partir da visualização dos seguintes Esquemas.

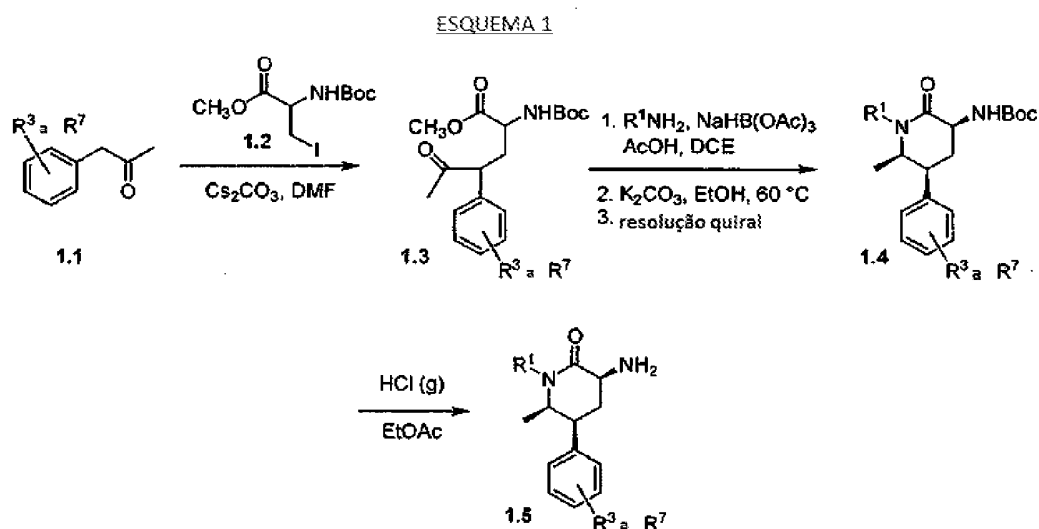
Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência a determinadas formas de realização particulares da mesma, aqueles peritos na especialidade apreciarão que várias adaptações, alterações, modificações, substituições, deleções ou adições de procedimentos e protocolos podem ser feitos sem que se afastem do espírito e âmbito da invenção. Por exemplo, dosagens eficazes que não as dosagens particulares como aqui estabelecidas acima podem ser aplicáveis como uma consequência de variações na capacidade de resposta de um mamífero sendo tratado para qualquer das indicações com os compostos da invenção acima indicados. Do mesmo modo, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e dependendo dos compostos ativos particulares selecionados ou se estão presentes transportadores farmacêuticos, bem como o tipo de formulação e via de administração empregues, e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são contempladas em conformidade com os objetos e práticas da presente invenção. Pretende-se, portanto, que a invenção seja definida pelo âmbito das reivindicações que segue e que tais reivindicações sejam interpretadas tão amplamente quanto razoável.

ESQUEMAS DE REAÇÃO

Os compostos da presente invenção podem ser preparados prontamente de acordo com os Esquemas e exemplos específicos seguintes, ou modificações destes, usando materiais de iniciação, reagentes e procedimentos sintéticos convencionais prontamente disponíveis. Nestas reações, é também possível fazer uso de variantes, as quais são, elas próprias, conhecidas para aqueles de perícia vulgar nesta especialidade, mas não são mencionadas em maior detalhe. Os procedimentos gerais para fazer os compostos reivindicados nesta invenção podem ser

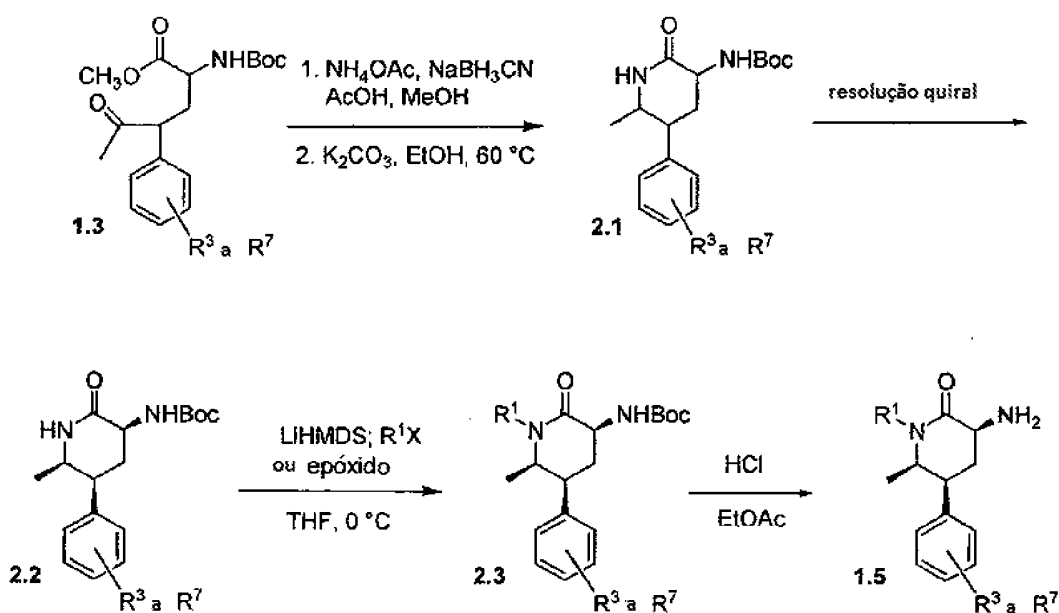
prontamente entendidos e apreciados por um perito na especialidade a partir da visualização dos seguintes Esquemas.

O Esquema 1 ilustra uma via para intermediários de 3-aminopiperidinona de tipo 1.5, os quais podem ser utilizados para preparar compostos da presente invenção. Aril acetona 1.1 pode ser alquilada usando o derivado iodoalanina 1.2 sob condições básicas para proporcionar cetoéster 1.3. A aminação redutora seguida por cristalização e epimerização proporciona, principalmente, lactama *cis*-substituída 1.4 como uma mistura racémica. A resolução quiral usando cromatografia líquida de fase normal, por exemplo, e remoção do grupo de proteção Boc com HCl em EtOAc fornece 3-aminopiperidinona 1.5 como um sal cloridrato.

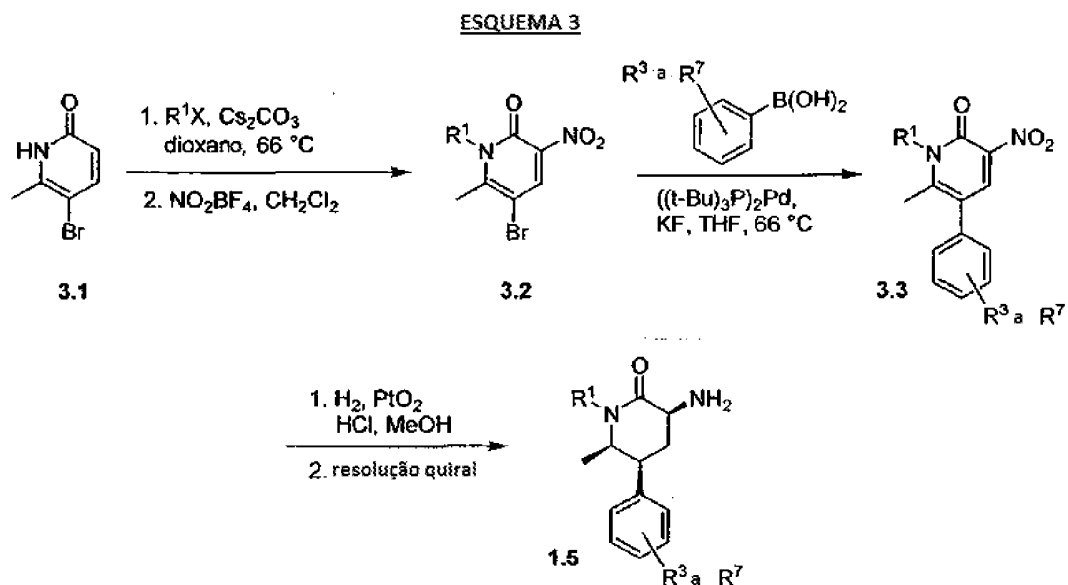


Uma sequência alternativa para intermediários de 3-aminopiperidinona de tipo 1.5 é mostrada no Esquema 2. A aminação redutora de cetoéster 1.3 com amônia seguida por epimerização proporciona 2.1 como uma mistura racémica principalmente *cis*-substituída. A resolução quiral dos enantiómeros proporciona 2.2. A *N*-alquilação com LiHMDS como base, por exemplo, e um halogeneto de alquilo ou epóxido dá 2.3. A remoção do grupo de proteção Boc com HCl dá, em seguida, **1.5** como um sal cloridrato.

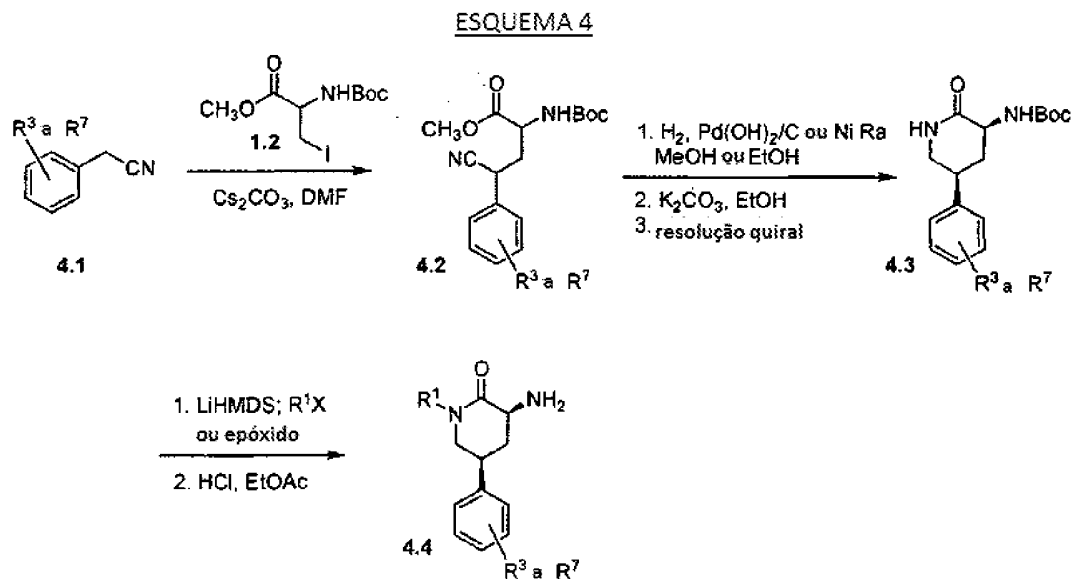
ESQUEMA 2



Um terceiro método para intermediários de 3-aminopiperidinona de tipo **1.5** é mostrado no Esquema 3. A *N*-alquilação de 5-bromo-6-metilpiridin-2(1*H*)-ona (**3.1**) usando carbonato de céσιο como base e um halogeneto de alquilo seguida por nitração proporciona **3.2**. O acoplamento cruzado catalisado por paládio com um ácido aril borónico dá, em seguida, **3.3**. A hidrogenação usando óxido de platina sob condições ácidas e resolução quiral da mistura de produto racémica principalmente *cis*-substituída proporciona **1.5** como um enantiómero único.

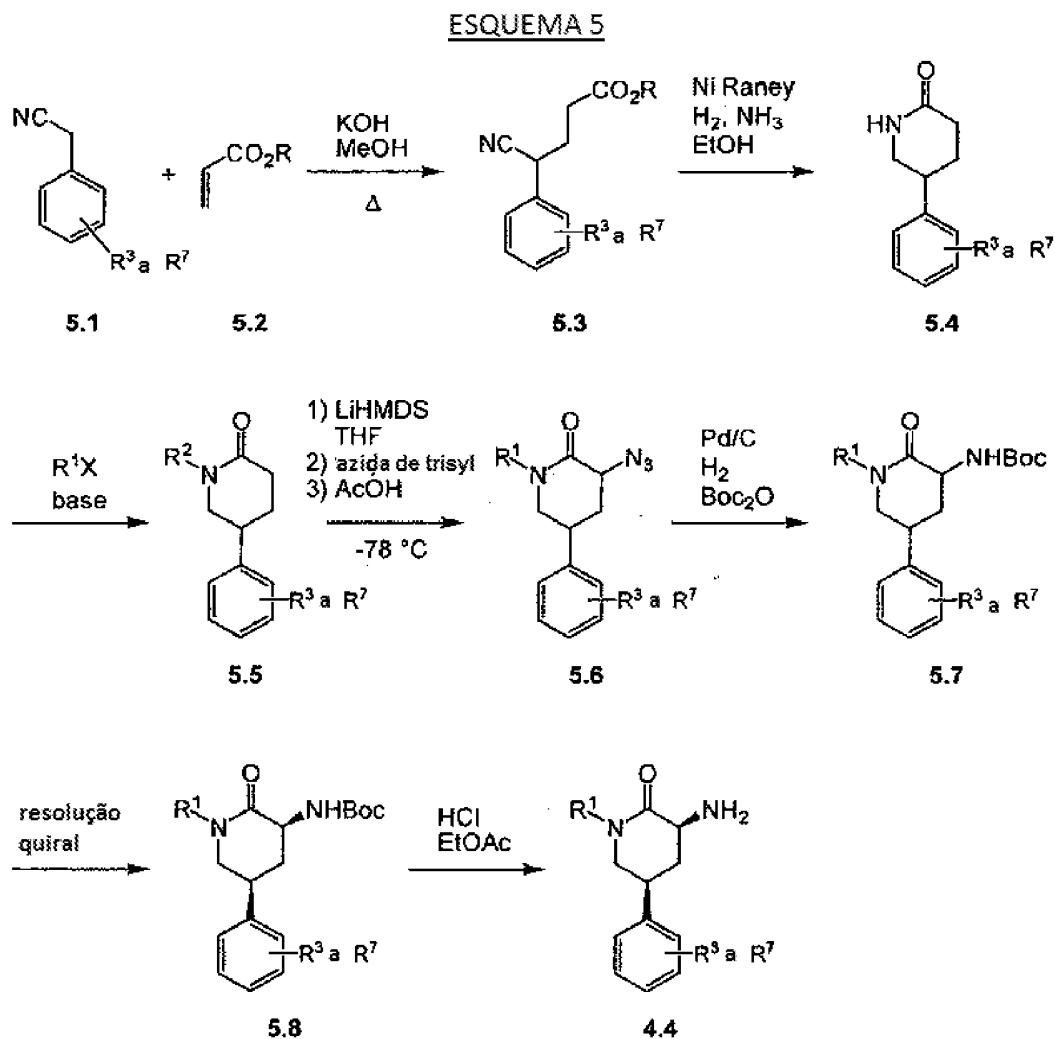


Uma via sintética para intermediários de 3-aminopiperidinona de tipo **4.4** é mostrada no Esquema 4. Arilacetonitrilo **4.1** pode ser alquilado usando o derivado de iodoalanina **1.2** sob condições básicas para proporcionar cianoéster **4.2**. A ciclização redutora usando hidrogénio e hidróxido de paládio em carbono ou níquel Raney, epimerização, e resolução quiral dão lactama *cis* **4.3** como um enantiómero único. A *N*-alquilação e remoção do grupo de proteção Boc proporcionam, em seguida, **4.4** como um sal cloridrato.



O Esquema 5 ilustra uma via alternativa para intermediários de 3-aminopiperidinona de tipo 4.4. O arilacetonitrilo 5.1 pode ser condensado com acrilato 5.2 a temperatura elevada para dar o éster de 4-cianobutanoato 5.3. A hidrogenação de nitrilo 5.3 usando um catalisador de níquel Raney e uma solução etanólica de amônia dá o produto de amina correspondente, o qual tipicamente cicliza *in situ* para proporcionar piperidinona 5.4. A *N*-alquilação de lactama 5.4 pode ser conseguida por uma variedade de métodos conhecidos para aqueles peritos na especialidade de síntese orgânica, a escolha exata de condições sendo influenciada pela natureza do agente alquilante, R^1X . A azidação eletrofílica da lactama substituída resultante 5.5 pode ser conseguida usando uma metodologia semelhante à descrita por Evans e seus colaboradores (Evans *et al.* (1990) *J. Am. Chem. Soc.* 112, 4011-4030) para proporcionar a azida 5.6 como uma mistura de diastereoisómeros, os quais podem ser separados por cromatografia. O diastereómero *cis* desejado de azida 5.6 pode ser reduzido por hidrogenação catalítica na presença de dicarbonato de di-*tert*-butilo para dar a amina protegida com Boc correspondente 5.7, e a separação dos enantiómeros usando

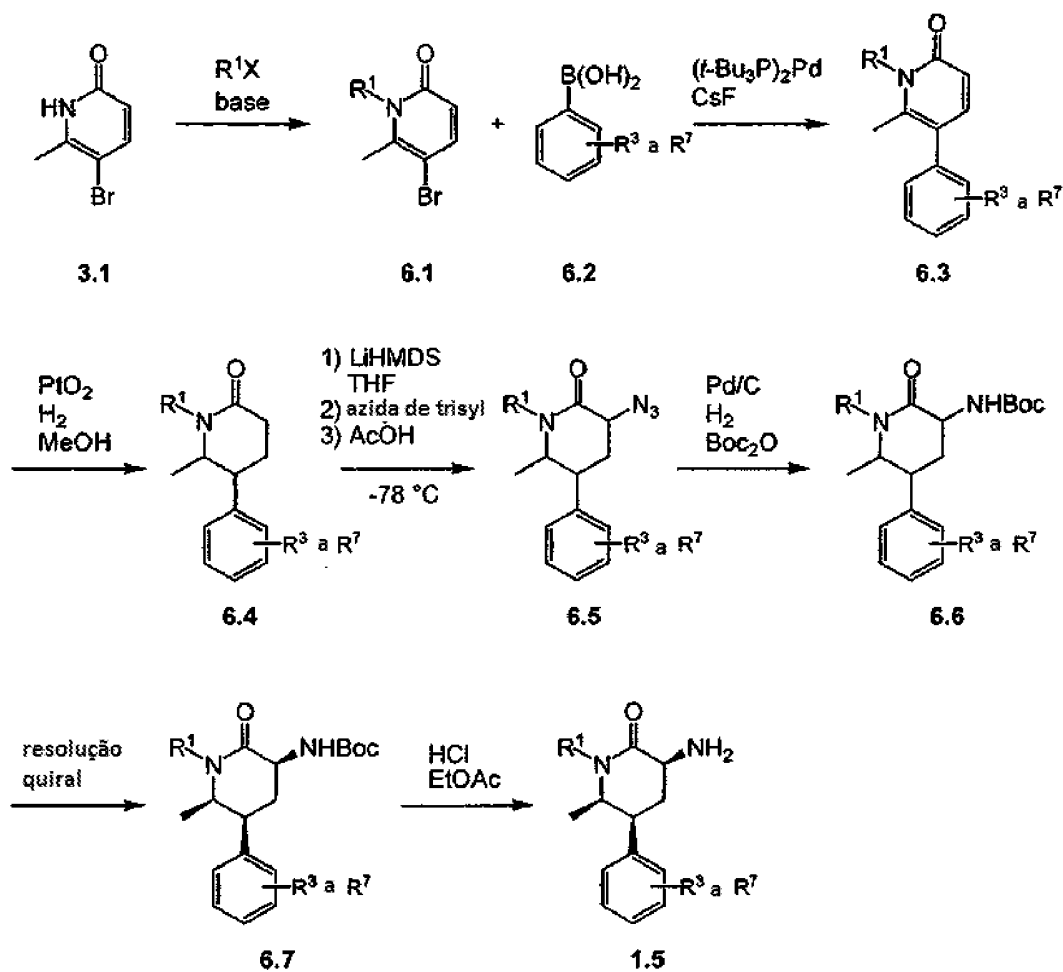
HPLC quiral ou SFC leva ao (3*S*,5*S*)-isómero **5.8**. Finalmente, a desproteção padrão dá o intermediário de 3-aminopiperidinona desejado **4.4** como um sal cloridrato.



Outra abordagem de interesse para intermediários de 3-aminopiperidinona, a qual é particularmente útil para preparar 3-amino-6-metil-5-aryl piperidin-2-onas tais como **1.5**, é esboçada no Esquema 6. A piridin-2(1*H*)-ona **3.1** pode ser convertida na piridinona *N*-substituída **6.1** por tratamento com um eletrófilo adequado (R^1X) sob condições básicas. Piridinona **6.1** pode, em seguida, ser submetida a acoplamento de Suzuki com

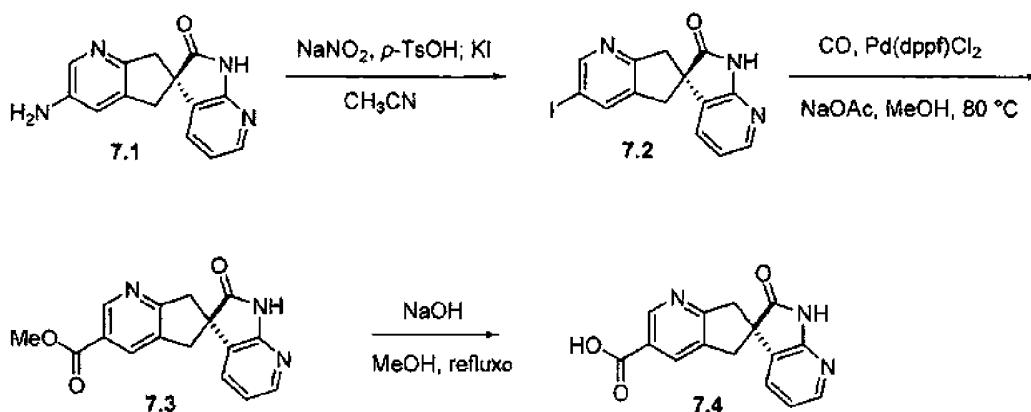
o ácido borónico **6.2**, e a 5-arylpiridinona resultante **6.3** pode ser hidrogenada usando, por exemplo, catalisador de óxido de platina(IV) para dar a 5-aryl piperidinona correspondente **6.4**, que é normalmente obtida como o isómero predominantemente *cis*. A elaboração adicional de piperidinona **6.4** pode ser alcançada usando uma metodologia análoga à descrita no Esquema 5. Especificamente, a azidação eletrofílica seguida por redução em vaso reacional único e proteção com Boc leva a carbamato **6.6**, e o enantiómero desejado pode ser obtido usando cromatografia quiral. Em alguns casos, o diastereómero desejado de azida **6.5** pode ser isolado como uma mistura racémica dos isómeros (3*S*,5*S*,6*R*)- e (3*R*,5*R*,6*S*)- seguido de cromatografia em sílica gel do produto bruto, e esta mistura pode ser elaborada como esboçado no Esquema 6. Noutros casos, pode ser vantajoso tomar adiante uma mistura de diastereómeros de azida **6.5** para o carbamato correspondente **6.6**. A mistura de diastereómeros de carbamato **6.6** pode ser epimerizada sob condições básicas, tais como carbonato de potássio em EtOH, para dar uma mistura que está significativamente enriquecida nos isómeros (3*S*,5*S*,6*R*)- e (3*R*,5*R*,6*S*)- desejados, purificação adicional pode ser empregue para obter o enantiómero de interesse com aqui esboçado.

ESQUEMA 6



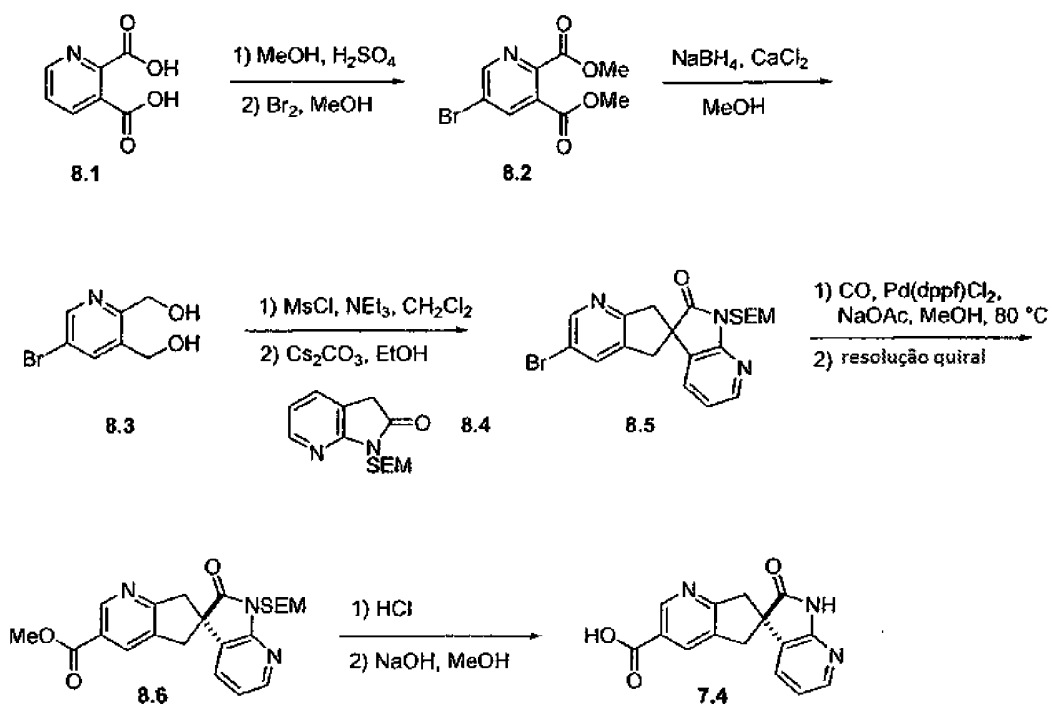
Uma via sintética para o intermediário de ácido de aza-oxindol com piridina **7.4** é mostrada no Esquema 7. A diazotização de aminopiridina **7.1**, cuja preparação é descrita no documento WO 2008/020902, seguida por tratamento com iodeto de potássio, proporciona iodeto **7.2**. A carbonilação catalisada por paládio em metanol dá, em seguida, éster **7.3**, o qual pode ser saponificado com hidróxido de sódio para fornecer **7.4**.

ESQUEMA 7



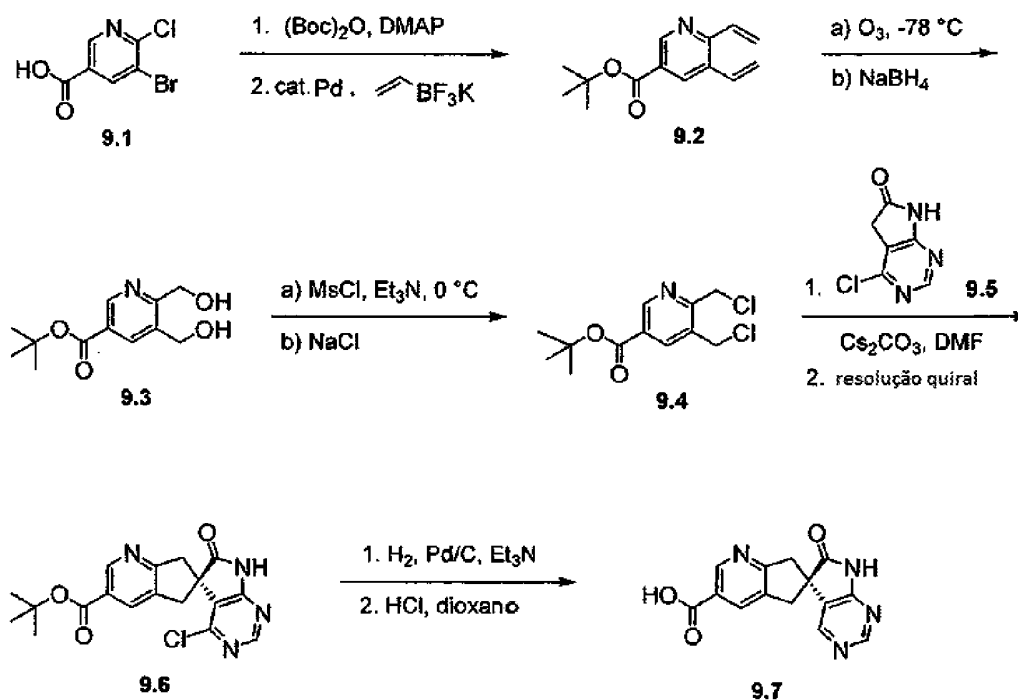
Uma síntese alternativa do intermediário de ácido de aza-oxindol com piridina **7.4** é mostrada no Esquema 8. A esterificação de diácido **8.1** seguida por brominação proporciona **8.2**. A redução com boroidreto de sódio fornece, em seguida, diol **8.3**. A alquilação do aza-oxindol protegido **8.4** com o bismesilato produzido a partir de **8.3** dá o espirociclo **8.5**. A carbonilação catalisada por paládio em metanol seguida por resolução quiral dá éster **8.6** como um enantiómero único. A remoção do grupo de proteção SEM sob condições ácidas e hidrólise do éster usando hidróxido de sódio proporciona, em seguida, **7.4**.

ESQUEMA 8



Uma via sintética para o intermediário de ácido carboxílico de diaza-oxindol **9.7** é mostrada no Esquema 9. A esterificação de ácido **9.1** é seguida por vinilação sob catálise de páldio para dar divinilpiridina **9.2**. A ozonólise com um exame redutor com boroidreto produz, em seguida, diol **9.3**. Após mesilação e tratamento com cloreto de sódio, o intermediário de dicloro resultante **9.4** pode ser alquilado com oxindol **9.5** sob condições básicas, para dar espirociclo **9.6**, seguindo-se resolução quiral dos enantiómeros. A descloração sob condições de hidrogenação tamponadas e desproteção ácida dá ácido **9.7**.

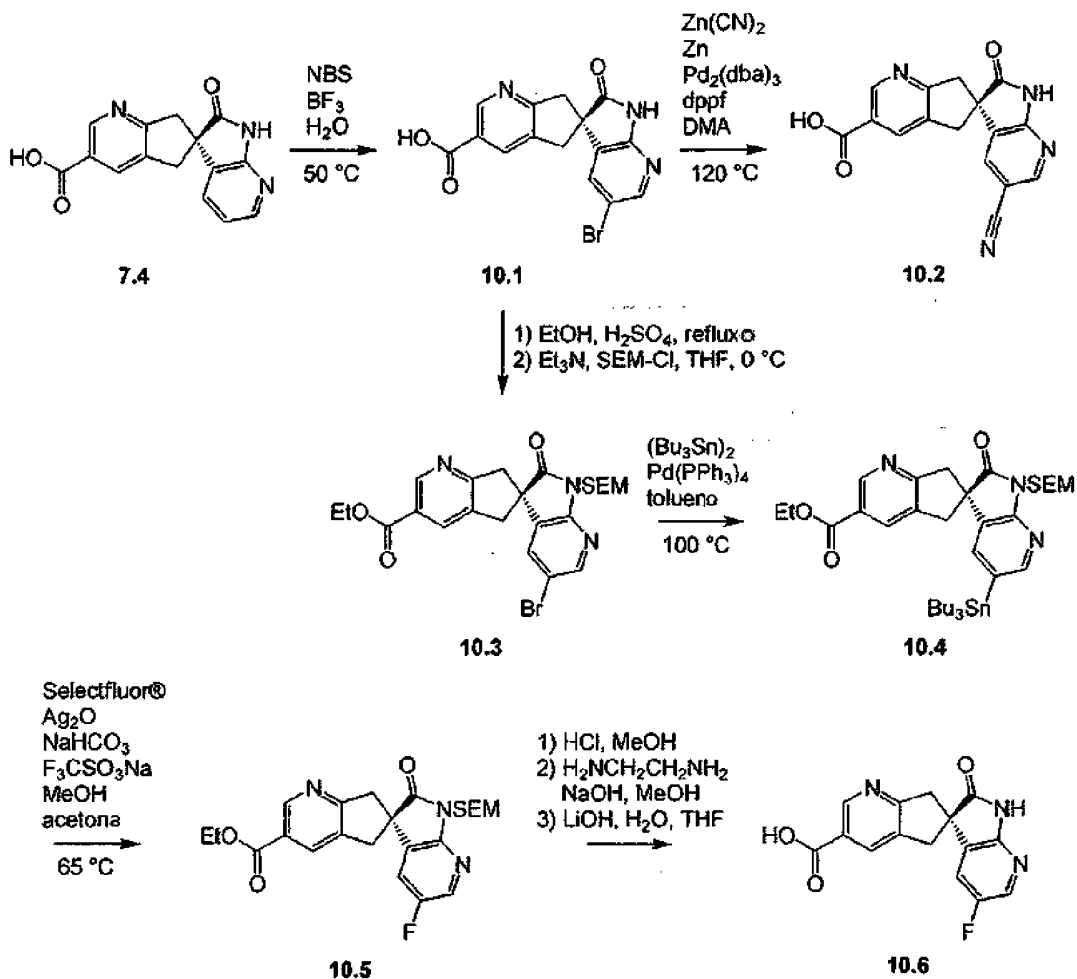
ESQUEMA 9



Os derivados úteis dos intermediários aqui descritos podem ser preparados usando uma metodologia bem precedente. Dois exemplos são ilustrados no Esquema 10, no qual o intermediário de aza-oxindol **7.4** é convertido no derivado de nitrilo correspondente **10.2** e derivado de flúor **10.6**, os quais podem ser ambos usados para preparar compostos da presente invenção. A brominação de **7.4** com *N*-bromosuccinimida em dihidrato de trifluoreto de boro proporciona o derivado de bromo **10.1**, o qual pode ser convertido no nitrilo desejado **10.2** usando cianeto de zinco e um catalisador de paládio como mostrado. Alternativamente, brometo **10.1** pode ser desprotegido sob condições padrão para proporcionar éster **10.3**, e este pode ser convertido no análogo de hidreto de tributilestanho correspondente **10.4** usando *bis*(tributilestanho) e um catalisador de paládio. O derivado de hidreto de tributilestanho **10.4** pode ser convertido em fluoreto **10.5** sob condições catalisadas por prata descritas por Ritter e colegas

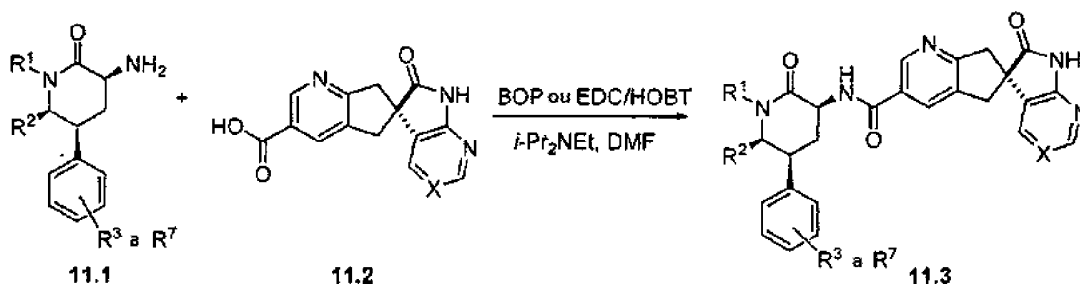
(Tang et al. (2010) J Am. Chem. Soc. 132, 12150-12154) utilizando bis(tetrafluoroborato) de [N-clorometil-N'-fluorotrietenodiamônio Selectfluor®. Finalmente, a remoção do grupo de proteção SEM e saponificação proporcionam o fluoroaza-oxindol desejado **10.6**.

ESQUEMA 10



O Esquema I ilustra condições que podem ser usadas para o acoplamento de intermediários de 3-aminopiperidinona, tais como **11.1**, e intermediários de ácido carboxílico **11.2**, para produzir, neste caso, amidas **11.3**. Estas condições de acoplamento padrão são representativas dos métodos usados para preparar os compostos da presente invenção.

ESQUEMA 11



Em alguns casos, várias estratégias de grupos de proteção familiares a um perito na especialidade de síntese orgânica podem ser empregues para permitir a preparação de um composto particular da presente invenção.

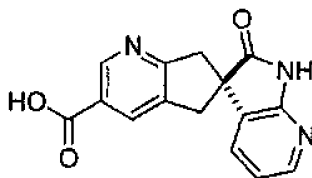
Entende-se que metodologias alternativas podem também ser empregues na síntese destes intermediários chave. Por exemplo, sequências de reações racémicas podem ser utilizadas, seguidas por separações quirais em etapas apropriadas para proporcionar compostos da presente invenção. A escolha exata de reagentes, solventes, temperaturas, e outras condições de reação dependem da natureza do produto pretendido. Em alguns casos, estratégias de grupos de proteção adequadas podem ser usadas.

Em alguns casos, o produto final pode ser ainda modificado, por exemplo, por manipulação de substituintes. Estas manipulações incluem, mas não estão limitadas a, reações de redução, oxidação, alquilação, acilação e hidrólise, as quais são comumente conhecidas por aqueles peritos na especialidade.

Em alguns casos, a ordem de levar a cabo os esquemas de reação precedentes pode variar para facilitar a reação ou para evitar produtos de reação não desejados. Adicionalmente, várias estratégias de grupos de proteção podem ser empregues para facilitar a reação ou para evitar produtos de reação não desejados. Os seguintes exemplos são proporcionados para que a invenção possa ser facilmente entendida. Estes exemplos são apenas ilustrativos e não deveriam ser construídos, de qualquer

maneira, como limitantes da invenção.

INTERMEDIÁRIO 1



Ácido

(6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico

O composto do título pode ser preparado quer pelo Método I quer pelo Método II como descrito abaixo.

Método I:

Etapa

A:

(6S)-3-iodo-5,7-dihidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin-2' (1'H)-ona

Uma solução de nitrito de sódio (36,1 g, 523 mmol) em água (20 ml) foi adicionada gota a gota durante 5 min a uma solução de (6S)-3-amino-5,7-dihidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2' (1'H)-ona (preparada de acordo com os procedimentos descritos no documento WO 2008/020902, 66,0 g, 262 mmol) e ácido *p*-toluenossulfónico (149 g, 785 mmol) em acetonitrilo (650 ml) a 23 °C. Após agitação durante 30 min, uma solução de iodeto de sódio (109 g, 654 mmol) em água (20 ml) foi adicionada durante 5 min. A mistura resultante foi agitada a 23 °C durante 40 min, em seguida diluída com água (1 l) e basificada pela adição de NaOH sólido (33,0 g, 824 mmol) com agitação. O subproduto de iodo foi reduzido pela adição de solução de tiosulfato de sódio aquosa a 10% e agitando durante uns 30 min adicionais. Os sólidos foram recolhidos por filtração, lavados com água, e secos sob atmosfera de nitrogénio para dar o composto do título, que foi usado sem

purificação adicional. MS: $m/z = 363,9$ ($M + 1$).

Etapa B:
(6S)-2'-Oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de metilo

Uma solução de (6S)-3-iodo-5,7-dihidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2' (1'H)-ona (51,0 g, 140 mmol), acetato de sódio (23,0 g, 281 mmol) e aduto de diclorometano de dicloro-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paládio(II) (2,9 g, 3,5 mmol) em MeOH (560 ml) foi pressurizada a 120 psi de CO a 23 °C e, em seguida, aquecida a 80 °C durante 12 h com agitação. A mistura de reação foi diluída com água (1 l), e o precipitado recolhido por filtração, lavado com água, e seco sob atmosfera de nitrogénio para dar o composto do título, que foi usado sem purificação adicional. MS: $m/z = 296,1$ ($M + 1$).

Etapa C: Ácido
(6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico

Uma mistura de (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de metilo (30,0 g, 102 mmol) e solução de hidróxido de sódio aquosa a 6 N (50,8 ml, 305 mmol) em MeOH (920 ml) foi aquecida sob refluxo durante 1 h. A mistura foi deixada arrefecer até 23 °C antes de ter sido acidificada até pH ~6 com solução de ácido clorídrico aquosa a 1 N, resultando num precipitado preto o qual foi removido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida até um volume de ~100 ml e, em seguida, dividido entre água (500 ml) e 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF, 250 ml). A camada aquosa foi extraída com 2-MeTHF (5 x 250 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e

concentradas para proporcionar o composto do título. MS: m/z = 282,0 (M + 1).

Método II:

Etapa A: 5-Bromopiridina-2,3-dicarboxilato de dimetilo

Ácido sulfúrico concentrado (1 l, 18,7 mol) foi adicionado lentamente durante 10 min a uma suspensão de ácido piridina-2,3-dicarboxílico (5,00 kg, 29,9 mol) em metanol (50 l), dissolvendo a suspensão. A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 48 h, em seguida, arrefecida até 40 °C. Bromo (8,0 kg, 50 mol) foi adicionado lentamente durante 2 h em porções de 1 kg, mantendo a temperatura abaixo de 55 °C. A mistura de reação foi, em seguida, aquecida a 55 °C durante 24 h, arrefecida até 50 °C, e Br₂ adicional (4,0 kg, 25 mol) foi adicionado lentamente durante 1 h em porções de 1 kg, mantendo a temperatura abaixo de 55 °C. A mistura de reação foi aquecida a 55 °C durante 24 h, concentrada até um volume mínimo (temperatura interna ~30 °C, solução pode ocasionalmente espuma), em seguida, diluída com acetato de isopropilo (50 l) e lavada com uma solução de sulfito de sódio aquosa saturada (3 x 20 l) (extrato final tem pH ~8) seguida por água (20 l). A camada orgânica foi concentrada até aproximadamente 15 l, em seguida diluída com heptano (40 l). A suspensão resultante foi agitada durante 24 h a 23 °C. Os sólidos foram filtrados, lavados com heptano (10 l), e secos para dar o composto do título.

Etapa B: (5-Bromopiridina-2,3-diil)dimetanol

Boroidreto de sódio (15,9 g, 420 mmol) foi adicionado em porções durante 30 min a uma solução de 5-bromopiridina-2,3-dicarboxilato de dimetilo (20 g, 73 mmol) em etanol (460 ml) pré-arrefecida até 0 °C. Uma solução de cloreto de cálcio (23,3 g, 209 mmol) em 150 ml foi adicionada

lentamente a 0 °C, e a mistura de reação foi aquecida até 23 °C e agitada durante a noite. O boroidreto de sódio em excesso foi extinto pela adição lenta de solução de HCl aquosa a 2 N (230 ml, 460 mmol), seguida por uma agitação a 23 °C durante 2 h. A mistura foi concentrada até à secagem. Solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada foi adicionada ao resíduo até que um pH de aproximadamente 7 foi alcançado. A mistura aquosa foi extraída com 2-metiltetrahydrofurano (4 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, em seguida, tratadas com um solução de HCl a 4 N em dioxano (25 ml, 100 mmol). O sólido resultante foi filtrado, lavado com 2-metiltetrahydrofurano, e seco para dar o composto do título como um sal cloridrato. MS: $m/z = 218,1$ (M+1).

Etapa C: Dimetanossulfonato de
(5-bromopiridina-2,3-diil)dimetanodiilo

Uma suspensão de cloridrato de (5-bromopiridina-2,3-diil)dimetanol (12,9 g, 59,2 mmol) em tetrahydrofurano (400 ml) a 0 °C foi tratada com trietilamina (37,1 ml, 266 mmol). À mistura resultante foi adicionado em porções anidrido metanossulfônico (30,9 g 177 mmol), mantendo a temperatura abaixo de 5 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C durante 1 h, em seguida, dividida entre solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (500 ml) e acetato de etilo (500 ml). A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada para dar o composto do título. MS: $m/z = 376,0$ (M + 1).

Etapa D:
3-Bromo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidrospiro[ciclopenta[**b**]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-**b**]piridin]-2' (1'**H**)-ona

Dimetanossulfonato de (5-bromopiridina-2,3-diil)dimetanodiilo (17,0 g, 45,4 mmol) foi adicionado a uma mistura de 1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-**b**]piridin-2-ona (preparada de acordo com os procedimentos descritos no documento WO 2008/020902, 14,0 g, 53,0 mmol) e carbonato de césio (49,0 g, 150 mmol) em etanol (500 L) 23 °C, e a mistura resultante foi agitada durante 20 h. A mistura de reação foi concentrada, em seguida dividida entre acetato de etilo (500 ml) e água (500 ml). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (inicialmente heptano, com gradiente para EtOAc a 100%) para dar o composto do título. MS: $m/z = 448,1$ (M + 1).

Etapa E:
(6S)-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[**b**]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-**b**]piridina]-3-carboxilato de metilo

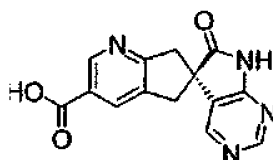
Uma mistura de 3-bromo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-5,7-dihidrospiro[ciclopenta[**b**]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-**b**]piridin]-2' (1'**H**)-ona (22,0 g, 49,3 mmol), PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂ (2,012 g, 2,46 mmol), e acetato de sódio (8,1 g, 99 mmol) em metanol (150 ml) foi pressurizada a 300 psi de monóxido de carbono e, em seguida, aquecida a 85 °C durante 72 h. A mistura de reação foi deixada

arrefecer e em seguida concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (inicialmente heptano, com gradiente para EtOAc a 100%) para dar o composto do título como uma mistura racémica. MS: $m/z = 426,1$ ($M + 1$). A resolução dos enantiômeros por cromatografia com fluido supercrítico (SFC) usando uma coluna ChiralPak® AD-H e eluindo com etanol a 40% em CO₂ (dietilamina a 0,05% como modificador) proporcionou o composto do título como o segundo enantiômero a eluir.

Etapa F: Ácido
(6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico

Uma solução de (6S)-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de metilo (238 g, 559 mmol) em metanol (2 l) foi saturada com gás de HCl, permitindo a temperatura aumentar até 55 °C. A mistura de reação foi arrefecida até 23 °C, agitada durante 20 h, depois, concentrada. Hidróxido de sódio a 10 N aquoso (400 ml, 4 mol) foi adicionado a uma solução do resíduo em metanol (2 l), e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 2 h. A solução foi arrefecida até 23 °C e o pH foi ajustado a 3 com HCl concentrado. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água, depois heptano, e seco para dar o composto do título. MS: $m/z = 282,2$ ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIO 2



Ácido
(6S)-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina]-3-carboxílico

Etapa A: 5-Bromo-6-cloropiridina-3-carboxilato de *tert*-butilo

A uma solução de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (25,0 g, 106 mmol) em tetrahidrofurano (1,06 l) foi adicionado dicarbonato de di-*tert*-butilo (69,2 g, 317 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (12,9 g, 106 mmol). Após 16 h, a mistura foi diluída com água e ácido clorídrico aquoso foi adicionado (106 ml, 1 M, 106 mmol). A mistura foi extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (3x), secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100% → metanol a 10%/diclorometano) deu o composto do título. MS: $m/z = 294,1$ (M+1).

Etapa B: 5,6-Dietenilpiridina-3-carboxilato de *tert*-butilo

A uma solução de 5-bromo-6-cloropiridina-3-carboxilato de *tert*-butilo (24,0 g, 82,0 mmol) em acetonitrilo (615 ml) e água (205 ml) foram adicionados viniltrifluoroborato de potássio (33,0 g, 246 mmol) e sal trissódico de ácido trifenilfosfino-3,3',3''-trissulfônico (4,20 g, 7,38 mmol). Diisopropilamina (88,0 ml, 615 mmol) foi adicionada seguida por acetato de paládio(II) (0,553 g, 2,46 mmol). A mistura foi aquecida até 75 °C. Após 16 h, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e bicarbonato de sódio saturado foi adicionado. A mistura foi lavada com diclorometano (3x) e os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, e secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100% → metanol a 5%/diclorometano) deu o composto do título. MS: $m/z = 232,3$ (M + 1).

Etapa C: 5,6-bis(hidroximetil)piridina-3-carboxilato de tert-butilo

A uma solução de 5,6-dietenipiridina-3-carboxilato de *tert*-butilo (19,0 g, 82 mmol) em diclorometano (821 ml) a -78 °C foi adicionado gás de ozono. O ozono borbulhou através da solução até que saturou (1 h). Gás de nitrogénio foi, em seguida, borbulhado através da solução. A mistura foi diluída com metanol (821 ml) e boroidreto de sódio (7,77 g, 205 mmol) foi adicionado. Após 15 min, a mistura foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso saturado e lavada com diclorometano (3x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100% → metanol a 15%/diclorometano) deu o composto do título. MS: $m/z = 240,3$ (M + 1).

Etapa D: 5,6-bis(clorometil)piridina-3-carboxilato de tert-butilo

A uma solução de 5,6-bis(hidroximetil)piridina-3-carboxilato de *tert*-butilo (5,87 g, 24,5 mmol) em *N,N*-dimetilforfamida (146 ml) a 0 °C foi adicionado trietilamina (13,7 ml, 98 mmol) seguido por anidrido metanossulfónico (12,8 g, 73,6 mmol). Após 15 min, água (29,2 ml) e cloreto de sódio (8,60 g, 147 mmol) foram adicionados e a mistura aquecida até à temperatura ambiente. Após 16 h, bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etilo (3x). Os orgânicos combinados foram lavados com água (3x) e depois salmoura (3x), secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100% → metanol a 10%/diclorometano) deu o composto do título. MS: $m/z = 276,2$ (M + 1).

Etapa E:
(6S)-4'-cloro-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina]-3-carboxilato de tert-butilo

A uma solução de 5,6-bis(clorometil)piridina-3-carboxilato de tert-butilo (1,80 g, 6,52 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (93,0 ml) foi adicionada

4-cloro-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-6-ona (1,80 g, 10,62 mmol), carbonato de potássio (3,65 g, 11,21 mmol), e brometo de sódio (0,671 g, 6,52 mmol). Após 30 min, bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado e a mistura foi lavada com acetato de etilo (3x). Os orgânicos combinados foram lavados com água (3x), salmoura (3x) e foram secos com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100%→metanol a 10%/diclorometano), depois uma segunda purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100%→acetato de etilo a 30%/diclorometano) deram o composto do título como uma mistura racêmica. A separação quiral dos enantiômeros individuais foi conseguida pela utilização de HPLC usando uma coluna de 10 cm ChiralPak® AD (EtOH a 60%/hexanos com dietilamina a 0,1%) para dar o composto do título como o 1° enantiômero de eluição. MS: $m/z = 373,2$ ($M + 1$).

Etapa F:
(6S)-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina]-3-carboxilato de tert-butilo

A uma solução de (6S)-4'-cloro-6'-oxo-5,6',7,7'-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina]-3-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,537 mmol) em acetato de etilo seco (5,37 mç) foi adicionada trietilamina (299 µl, 2,15 mmol) e paládio

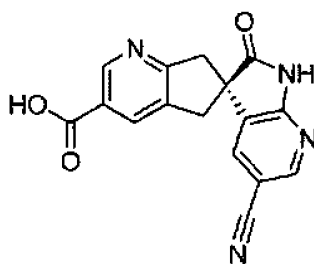
em carbono (571 mg, 10%, 0,537 mmol). A reação foi colocada num aparelho Parr a 50 psi de gás de hidrogénio. Após 16 h, a mistura de reação foi filtrada sob uma atmosfera de nitrogénio através de Celite®, lavando com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado para dar o composto do título, juntamente com um equivalente de cloridrato de trietilamina. MS: $m/z = 339,3$ ($M + 1$).

Etapa	G:	Ácido
<u>(6S)-6'-Oxo-5,6',7,7'-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidina]-3-carboxílico</u>		

A

(6S)-6-oxo-5,6',7,7'-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,5'-pirrolo[2,3-d]piridina]-3-carboxilato de *tert*-butilo sólido (255 mg, 0,536 mmol) contendo um equivalente de cloridrato de trietilamina (da etapa anterior) foi adicionada solução de ácido clorídrico (20 ml, 4 M em dioxano). Após 16 h, a mistura foi concentrada para dar o composto do título com um sal de ácido clorídrico *bis* com um equivalente de cloridrato de trietilamina. MS: $m/z = 283,2$ ($M+1$). ¹HRMN (500 MHz, DMSO): δ 11,75 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 8,90 (s, 1H); 8,80 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 3,50-3,40 (m, 4H).

INTERMEDIÁRIO 3



Ácido

(6S)-5'-ciano-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico

Etapa	A:	Ácido
<hr/>		
<u>((6S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[<i>b</i>]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridina]-3-carboxílico</u>		

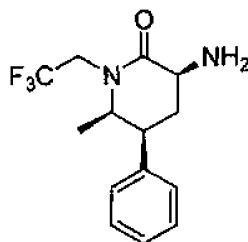
A uma mistura agitada de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[*b*]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridina]-3-carboxílico (descrito em Intermediário 1) (1,03 g, 3,66 mmol) em dihidrato de trifluoreto de boro (12 ml) foi adicionado *N*-bromosuccinimida (1,37 g, 7,70 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 50 °C durante 2 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e *N*-bromosuccinimida (1,83 g, 10,3 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida a 50 °C durante 16 h, deixada arrefecer até à temperatura ambiente, e a mistura bruta foi purificada por HPLC de fase reversa numa coluna C-18, eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:TFA - 95:5:0,1 a 65:35:0,1, para dar o composto do título. MS: *m/z* = 361,9 (M + 1).

Etapa	B:	Ácido
<hr/>		
<u>(6S)-5'-ciano-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[<i>b</i>]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-<i>b</i>]piridina]-3-carboxílico</u>		

Árgon foi borbulhado através de uma mistura agitada de ácido (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[*b*]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridina]-3-carboxílico (352 mg, 0,98 mmol), cianeto de zinco (150 mg, 1,28 mmol), e zinco (20 mg, 0,31 mmol) em *N,N*-dimetilacetamida (6 ml) durante 10 min. À mistura resultante foi adicionado *tris*(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (20 mg, 0,022 mmol) e 1,1'-*bis*(difenílfosfino)ferroceno (16 mg, 0,029 mmol) e árgon foi borbulhado através da mistura durante uns 5 min adicionais. A mistura de reação foi aquecida a 120 °C durante 18 h, arrefecida até à temperatura ambiente, e purificada

diretamente por HPLC de fase reversa numa coluna C-18, eluindo com um gradiente de H₂O:CH₃CN:TFA - 95:5:0,1 a 65:35:0,1, para dar o composto do título. MS: $m/z = 306,9$ ($M + 1$); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,91 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz), 8,61 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 8,14 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 8,03 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,49-3,34 (m, 4H).

INTERMEDIÁRIO 4



(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piiperidin-2-ona

Etapa A:
2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo

Uma mistura de carbonato de césio (9,80 g, 30,1 mmol) e *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-iodo-D-alaninato de metilo (9,90 g, 30,1 mmol) em DMF (75 ml) foi agitada a 23 °C durante 45 min antes de (3-clorofenil)propan-2-ona (6,09 g, 30,1 mmol) e carbonato de césio adicional (9,80 g, 30,1 mmol) serem adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 2,5 h. A maioria do DMF foi, em seguida, removida sob pressão reduzida a uma temperatura de banho de < 40 °C. A mistura concentrada foi dividida entre água (500 ml) e acetato de etilo (2 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas para dar o composto do título como uma mistura racémica 1:1 de diastereómeros, que foi usada sem purificação adicional. MS: $m/z = 314,1$ ($M - t\text{-Bu} + 1$).

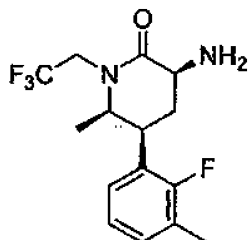
Etapa B:
[(3*S*,5*S*,6*R*)-5-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

Uma suspensão de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo como uma mistura racémica 1:1 de diastereómeros (11,1 g, 30,0 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (9,59 ml, 120 mmol), ácido acético (10,3 ml, 180 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (25,4 g, 120 mmol), e peneiras moleculares 4 A secas à chama (50 g) em 1,2-dicloroetano (300 ml) foi agitada a 23 °C durante 8 h. 2,2,2-Trifluoroetilamina (9,59 ml, 120 mmol), ácido acético (10,3 ml, 180 mmol), e triacetoxiboroidreto de sódio (25,4 g, 120 mmol) adicionais foram adicionados e a agitação continuou durante 20 h. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (200 ml), em seguida vertida em água (500 ml). As peneiras moleculares foram removidas por filtração, e a camada orgânica foi lavada com água (3 x 500 ml), seca sobre sulfato de sódio, e concentrada. Uma solução do resíduo em etanol (200 ml) foi agitada na presença de carbonato de potássio sólido (12,4 g, 90 mmol) a 60 °C durante 2 h, depois a 23 °C durante 16 h. O grosso do etanol foi removido sob pressão reduzida e a suspensão remanescente foi, em seguida, dividida entre água (500 ml) e acetato de etilo (300 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi cristalizado a partir de uma mistura de hexano e éter etílico 2:1 para dar o composto do título como um racemato. Os enantiómeros foram separados usando HPLC de fase normal usando uma coluna ChiralPak® AD, eluindo, inicialmente, com hexano a 40% em etanol, passando a hexano a 20% em etanol (dietilamina a 0,1% usada como um modificador) para dar o composto do título como o segundo enantiómero a eluir. MS: $m/z = 421,2$ (M + 1).

Etapa C:
(3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Uma mistura de [(3*S*, 5*S*, 6*R*)-5-(3-clorofenil)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (2,75 g, 6,53 mmol) e 20% em peso de hidróxido de paládio em carbono (~50% em peso húmido, 700 mg, 0,50 mmol) em metanol (100 ml) foi agitada sob um balão de hidrogénio a 23 °C durante 16 h. O catalisador foi removido por filtração através de Celite® e lavado exaustivamente com metanol e acetato de etilo. A seguir à concentração do filtrado, uma solução do resíduo em acetato de etilo (100 ml) pré-arrefecida até 0 °C foi aspergida com gás de HCl durante ~1 min. O banho de gelo foi removido e a solução ácida foi deixada aquecer até 23 °C à medida que a agitação foi continuada durante 2 h. A mistura foi, em seguida, concentrada até à secagem para dar o composto do título como um sal cloridrato. HRMS: $m/z = 287,1361$, m/z calculada = 287,1366 para $C_{14}H_{18}F_3N_2O$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,27 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H, $J = 12,0, 6,8$ Hz), 3,94 (p, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,76-3,67 (m, 2H), 2,56 (q, 1H, $J = 12,7$ Hz), 2,42 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz).

INTERMEDIÁRIO 5



(3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-Amino-5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Etapa A:
5-Bromo-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 5-bromo-6-metilpiridin-2(1H)-ona (10,0 g, 53,2 mmol), carbonato de potássio (20,8 g, 63,8 mmol), e metanossulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (18,5 g, 80,0 mmol) em dioxano (266 ml) foi aquecida a 66 °C durante 1,5 h. A mistura foi deixada arrefecer até 23 °C, depois diluída com diclorometano (266 ml). Tetrafluoroborato de nitrônio (21,2 g, 160 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 16 h. A mistura foi, em seguida, dividida entre solução de cloreto de sódio aquosa semi-saturada (500 ml) e acetato de etilo (1 l). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna rápida em sílica gel, eluindo, inicialmente com hexano, com gradiente para EtOAc a 50% em hexano para proporcionar o composto do título. MS: $m/z = 315,0$ (M + 1).

Etapa B:
5-(2-Fluoro-3-metilfenil)-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona

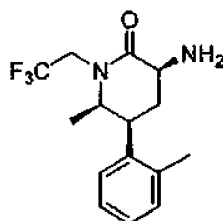
Uma mistura desoxigenada de 5-bromo-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona (2,00 g, 6,35 mmol), ácido (2-fluoro-3-metilfenil)borónico (1,95 g, 12,7 mmol), fluoreto de potássio (2,43 g, 41,9 mmol), e *bis*(tri-*tert*-butilfosfino)paládio(0) (0,333 g, 0,652 mmol) em THF (32 ml) foi aquecida a 66 °C durante 30 min. A mistura de reação foi deixada arrefecer até 23 °C, em seguida dividida entre água (200 ml) e acetato de etilo (200 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna rápida em sílica gel, eluindo, inicialmente com hexano, com gradiente para EtOAc a 50% em hexanos para dar o composto do título. MS: $m/z = 345,1$ ($M + 1$).

Etapa C:
(3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-Amino-5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Uma mistura de 5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-3-nitro-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1*H*)-ona (1,95 g, 5,66 mmol), óxido de platina(IV) (0,643 g, 2,83 mmol) e solução de ácido clorídrico aquosa concentrada (12 M, 4,72 ml, 56,6 mmol) em metanol (57 ml) foi agitada sob 50 psi de hidrogénio a 23 °C durante 5 h. O catalisador foi removido por filtração através de Celite® e lavado exaustivamente com metanol. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi dividido entre acetato de etilo e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna rápida em sílica gel, eluindo, inicialmente, com diclorometano, com gradiente para MeOH a 5% (solução de hidróxido de amónio aquosa concentrada a 0,1% basificada) em diclorometano para dar o composto do título como um racemato. Os enantiómeros formam separados por HPLC de fase normal usando uma coluna ChiralCel® OD, eluindo com hexano a 40% em etanol (dietilamina a 0,1% usada como um modificador) para dar o composto do título como o segundo enantiómero a eluir. MS: $m/z = 319,2$ ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIO 6



(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-(2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Etapa A:
N-(tert-butoxicarbonil)-4-(2-metilfenil)-5-oxonorleucinato de metilo

A uma solução de N-(tert-butoxicarbonil)-3-iodo-D-alaninato de metilo (1,58 g, 4,80 mmol) em DMF (24 ml) foi adicionado carbonato de céσιο (1,56 g, 4,80 mmol) e a mistura foi agitada a 23 °C durante 45 min. 1-(2-Metilfenil)-propan-2-ona (0,783 g, 5,28 mmol) e carbonato de céσιο (2,35 g, 7,20 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada durante 18 h. A mistura foi filtrada e água foi adicionada ao filtrado. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3x), salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 5% → acetato de etilo a 40%/hexano) deu o composto do título. MS: $m/z = 350,1$ (M + 1).

Etapa B:
[(3S,5S,6R)-6-metil-5-(2-metilfenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de tert-butilo

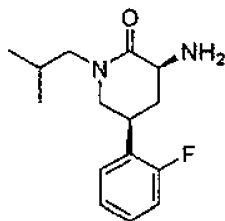
A uma solução de N-(tert-butoxicarbonil)-4-(2-metilfenil)-5-oxonorleucinato de metilo (1,60 g, 4,58 mmol) em dicloroetano (23 ml) foram adicionados ácido acético glacial (0,524 ml, 9,16 mmol), 2,2,2-trifluoroetilamina (1,83 ml, 22,9 mmol) e peneiras moleculares 4A (500 mg). A mistura foi agitada a 23 °C durante 20 min e, depois, triacetoxiboroidreto de sódio (4,85 g, 22,89 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 23 °C durante 18 h. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo

(3x). As peneiras moleculares foram removidas por filtração e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. Uma solução do resíduo em etanol (45 ml) foi agitada na presença de carbonato de potássio sólido (1,86 g, 13,49 mmol) a 60 °C durante 2 h. O grosso do etanol foi removido sob pressão reduzida e a suspensão remanescente foi, em seguida, dividida entre água (25 ml) e acetato de etilo (150 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 5% → acetato de etilo a 50%/hexano) foi seguida por separação dos enantiômeros usando HPLC de fase normal usando uma coluna ChiralPak® AD, eluindo com hexano a 20% em etanol (dietilamina a 0,1% usada como um modificador) para dar o composto do título como o segundo enantiômero a eluir. MS: $m/z = 423,2$ (M + Na).

Etapa C:
(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-(2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Uma solução de [(3S,5S,6R)-6-metil-5-(2-metilfenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (152 mg, 0,37 mmol) em acetato de etilo (10 ml), pré-arrefecida até 0 °C foi aspergida com gás de HCl durante ~1 min. A mistura de reação foi deixada assentar durante 30 min a 0 °C. A mistura foi, em seguida, concentrada até à secagem para dar o composto do título como um sal cloridrato. MS: $m/z = 301,3$ (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 7



(3S,5S)-3-Amino-5-(2-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)piperidina-2-ona

Etapa A:
N-(tert-butoxicarbonil)-4-(2-fluorofenil)-5-nitrilonorvalinato de metilo

A uma solução de N-(tert-butoxicarbonil)-3-iodo-D-alaninato de metilo (5,00 g, 15,19 mmol) em DMF (20 ml) foi adicionado carbonato de céσιο (5,44 g, 16,71 mmol) e a mistura foi agitada a 23 °C durante 2 h. (2-Fluorofenil)acetonitrilo (5,87 ml, 45,6 mmol) e carbonato de céσιο (7,42 g, 22,8 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada durante 1 h. A mistura foi filtrada e água foi adicionada ao filtrado. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3x), salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 0% → acetato de etilo a 50%/hexano) deu o composto do título como uma mistura racémica de diastereómeros *cis* e *trans*. MS: $m/z = 378,1$ (M + CH₃CN + 1).

Etapa B:
[(3S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de tert-butilo

A uma solução de N-(tert-butoxicarbonil)-4-(2-fluorofenil)-5-nitrilonorvalinato de metilo (3,88 g, 11,5 mmol) em etanol (50 ml) foi

adicionado níquel Raney (suspensão em água, ca. 10 g). A mistura foi colocada sob um balão de hidrogénio e a reação foi agitada a 23 °C durante 4 h. A mistura foi filtrada e concentrada para dar uma mistura de 4 diastereoisómeros. Uma solução deste resíduo em etanol (100 ml) foi agitada na presença de carbonato de potássio sólido (1,30 g, 9,44 mmol) a 60 °C durante 2 h. O grosso do etanol foi removido sob pressão reduzida e a suspensão remanescente foi diluída com água para dar um precipitado branco. O precipitado foi filtrado, lavado com água e, em seguida, seco sob vácuo a 40 °C durante 18 h. Os enantiómeros foram separados usando HPLC de fase normal usando uma coluna ChiralPak® AD, eluindo com hexano a 40% em etanol (dietilamina a 0,1% usada como um modificador) para dar o composto do título como o segundo enantiómero principal a eluir. MS: $m/z = 331,1$ (M + Na).

Etapa C:
[(3S,5S)-5-(2-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

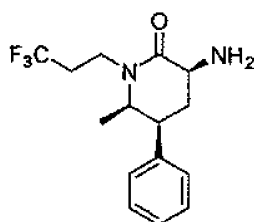
A uma solução pré-arrefecida a 0 °C de [(3S,5S)-5-(2-fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,85 g, 2,76 mmol) em tetrahidrofurano:*N*-metil-2-pirrolidinona (2:1, 18 ml) foi adicionado *bis*(trimetilsilil)amida de lítio (3,58 ml, 3,58 mmol, 1 M em THF) e a mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min. 1-Iodo-2-metilpropano (0,48 ml, 4,13 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 2 h e, em seguida, aquecida até 23 °C e agitada durante umas 18 h adicionais. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e

concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 0% → acetato de etilo a 70%/hexano) foi seguida por separação dos diastereómeros *cis/trans* usando cromatografia com fluido supercrítico com uma coluna ChiralPak® AD e eluindo com etanol a 20% em dióxido de carbono para dar o composto do título como o segundo diastereómero a eluir. MS: $m/z = 387,2$ ($M + Na$).

Etapa D:
(3*S*, 5*S*)-3-Amino-5-(2-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)piperidin-2-ona

Uma solução
 [(3*S*, 5*S*)-5-(2-fluorofenil)-1-(2-metilpropil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0.41 mmol) em acetato de etilo (20 ml), pré-arrefecida até 0 °C foi aspergida com gás de HCl durante ~1 min. O banho de gelo foi removido e a solução ácida foi deixada aquecer até 23 °C à medida que a agitação foi continuada durante 2 h. A mistura foi, em seguida, concentrada até à secagem para dar o composto do título como um sal cloridrato. MS: $m/z = 265,1$ ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIO 8



(3*S*, 5*S*, 6*R*)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-2-ona

Etapa A:
2-[(*tert*-butoxicarbonil)aminol]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo

Uma mistura de carbonato de céσιο (9,80 g, 30,1 mmol) e *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-iodo-D-alaninato de metilo (9,90 g, 30,1 mmol) em DMF (75 ml) foi agitada a 23 °C durante 45 min antes de que 1-(3-clorofenil)propan-2-ona (6,09 g, 36,1 mmol) e carbonato de céσιο adicional (9,80 g, 30,1 mmol) fossem adicionados. A mistura resultante foi agitada durante 2,5 h. A maioria do DMF foi, em seguida, removida sob pressão reduzida a uma temperatura de banho de < 40 °C. A mistura concentrada foi dividida entre água (100 ml) e acetato de etilo (2 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas para dar o composto do título como uma mistura racêmica 1:1 de diastereómeros *cis* e *trans*, a qual foi usada sem purificação adicional. MS: $m/z = 392,1$ (M + Na).

Etapa B:
[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

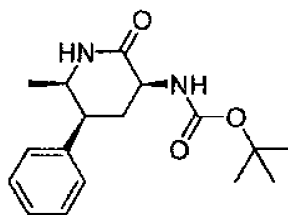
A uma mistura de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(3-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo *cis* e *trans* racémico (1,80 g, 4,87 mmol) em DCE (24 ml) foram adicionados ácido acético glacial (1,39 ml, 24,3 mmol), 3,3,3-trifluoropropilamina (1,10 g, 9,73 mmol) e peneiras moleculares 4A (500 mg). A mistura foi agitada a 23 °C durante 20 min e, depois, triacetoxiboroidreto de sódio (3,09 g, 14,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 23 °C durante 18 h. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo (3x). As peneiras moleculares foram removidas por filtração e os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e

concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 5% → acetato de etilo a 100%/hexano) deu uma mistura de seis isómeros. A esta mistura de isómeros foi adicionado 10% em peso de paládio em carbono (315 mg, 0,294 mmol) em etanol (100 ml), foi agitada sob um balão de hidrogénio a 23 °C durante 16 h. O catalisador foi removido por filtração através de Celite® e lavado exaustivamente com etanol e acetato de etilo. A purificação do resíduo por cromatografia em fase reversa (C-18, acetonitrilo a 5% → acetonitrilo a 95%/água) com ácido trifluoroacético a 0,1% seguida por separação dos isómeros usando cromatografia com fluido supercrítico com uma coluna ChiralPak® IC e eluindo com metanol a 10% e acetonitrilo a 5% em dióxido de carbono a 85% para dar o composto do título como o sétimo isómero a eluir. MS: $m/z = 423,2$ (M + Na).

Etapa C:
(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)
piperidin-2-ona

Uma solução de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-5-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (152 mg, 0,380 mmol) em acetato de etilo (10 ml), pré-arrefecida até 0 °C foi aspergida com gás de HCl durante ~1 min. O banho de gelo foi removido e a solução ácida foi deixada aquecer até 23 °C à medida que a agitação foi continuada durante 2 h. A mistura foi, em seguida, concentrada até à secagem para dar o composto do título como um sal cloridrato. MS: $m/z = 301,3$ (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 9



[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

Etapa A:
2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo

A uma solução de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-iodo-*L*-alaninato de metilo (215 g, 652 mmol) e 4-clorofenilacetona (100 g, 593 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,5 l) foi adicionado carbonato de césio (483 g, 1,48 mol) à temperatura ambiente. Após 4 h, a mistura foi, então, adicionada a uma solução de agitação de tampão a pH 7 e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e os orgânicos combinados foram lavados com tampão a pH 7, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 10%/heptano → acetato de etilo a 30%/heptano) para proporcionar o composto do título como uma mistura de diastereómeros. MS: $m/z = 392,1$ (M + Na).

Etapa B:
[5-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A uma solução de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(4-clorofenil)-5-oxohexanoato de metilo (21,6 g, 58,4 mmol) em metanol (200 ml) foram adicionados acetato de amônio (45,0 g, 584 mmol), ácido acético (50,2 ml, 876 mmol), e cianoboroidreto de sódio (5,51 g, 87,7 mmol). A mistura foi aquecida a 60 °C durante um total de 4 h. A mistura foi, em seguida, deixada arrefecer até à temperatura ambiente e bicarbonato de sódio e água foram adicionados. A mistura foi extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre

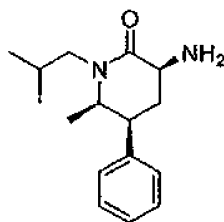
sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. Etanol (240 ml) e carbonato de potássio (40,4 g, 292 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada 1,5 h a 60 °C para efetuar epimerização para o epímero desejado. Água foi adicionada seguida por extração com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100% → diclorometano a 90%/metanol com hidróxido de amónio a 0,1%) deu o composto do título como uma mistura de isómeros. MS: $m/z = 361,2$ (M + Na).

Etapa C:
[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato
de *tert*-butilo

A uma solução de [5-(4-clorofenil)-6-metil-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (12,1 g, 35,7 mmol) em metanol (179 ml) foi adicionado paládio a 10% em carvão ativado (7,6 g, 7,1 mmol). A mistura resultante foi agitada 6,5 h sob 1 atmosfera de hidrogénio. A mistura foi filtrada e concentrada. Etanol (180 ml), trietilamina (4,98 ml, 35,7 mmol) e paládio a 10% em carvão ativado (7,6 g, 7,1 mmol) adicionados. A mistura de reação foi agitada 2 h e 15 min sob atmosfera de hidrogénio e uma pressão de 50 psi e, em seguida, filtrada e concentrada. Diclorometano (350 ml), trietilamina (2,49 ml, 17,9 mmol), e dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,07 ml, 8,93 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada durante 30 min. Bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com diclorometano (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (diclorometano a 100% → diclorometano a 90%/metanol com hidróxido de amónio a 0,1 %) deu o composto do título como

uma mistura de isómeros. A mistura foi purificada por HPLC (coluna Chiral Pak® AD, etanol a 60%/hexanos com dietilamina a 0,1%). A purificação por cromatografia reversa (C-18, 90% de água/acetonitrilo → 5% de água/acetonitrilo com ácido trifluoroacético a 0,1%) deu o composto do título. MS: $m/z = 327,3$ (M + Na).

INTERMEDIÁRIO 10



(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-1-(2-metilpropil)-5-fenilpiperid
in-2-ona

Etapa

A:

[(3S,5S,6R)-6-metil-1-(2-metilprop-2-en-1-il)-2-oxo-5-fenil
piperidin-3-il]carbamato de tert-butilo

A uma solução pré-arrefecida a 0 °C de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (descrita em Intermediário 9, etapa C, 0,20 g, 0,657 mmol) em tetrahidrofurano:*N*-metil-2-pirrolidinona (2:1, 4,0 ml) foi adicionado *bis*(trimetilsilil)amida de lítio (0,735 ml, 0,735 mmol, 1 M em THF) e a mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min. 3-Bromo-2-metilpropeno (0,31 ml, 3,29 mmol) e iodeto de sódio (0,098 g, 0,66 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 2 h e, em seguida, aquecida até 23 °C e agitada durante umas 18 h adicionais. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 20% → acetato de etilo a 80%/hexano) deu o

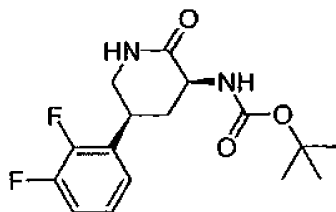
composto do título. MS: $m/z = 381,3$ (M + Na).

Etapa B:
[(3S,5S,6R)-6-metil-1-(2-metilpropil)-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A uma solução de [(3S,5S,6R)-6-metil-1-(2-metilprop-2-en-1-il)-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,129 g, 0,364 mmol) em etanol (15 ml) foi adicionado paládio a 10% em carbono (39 mg, 0,036 mmol) e a mistura foi agitada sob um balão de hidrogénio a 23 °C durante 1 h. O catalisador foi removido por filtração através de Celite® e lavado exaustivamente com etanol e acetato de etilo. A concentração dos orgânicos deu o composto do título que foi usado como tal. MS: $m/z = 361,2$ (M + 1).

Etapa C:
(3S,5S,6R)-3-Amino-6-metil-1-(2-metilpropil)-5-fenilpiperidin-2-ona

Uma solução de [(3S,5S,6R)-6-metil-1-(2-metilpropilo)-2-oxo-5-fenilpiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (140 mg, 0,39 mmol) em acetato de etilo (10 ml), pré-arrefecida até 0 °C foi aspergida com gás de HCl durante ~1 min. O banho de gelo foi removido e a solução ácida foi deixada aquecer até 23 °C à medida que a agitação foi continuada durante 2 h. A mistura foi, em seguida, concentrada até à secagem para dar o composto do título como um sal cloridrato. MS: $m/z = 261,3$ (M + 1).

INTERMEDIÁRIO 11

[(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

Etapa A:
2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-ciano-4-(2,3-difluorofenil)-butanoato de metilo

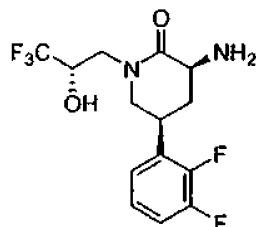
A uma solução de (2,3-difluorofenil)acetonitrilo (18,6 g, 122 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (243 ml) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral) (4,37 g, 109 mmol). Após 20 min, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-iodo-D-alaninato de metilo (20,0 g, 60,8 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante agitada 50 min. Bicarbonato de sódio aquoso saturado foi adicionado, e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (3x), salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (hexanos a 100% → hexanos a 20%/acetato de etilo) deu o composto do título. MS: $m/z = 377,3$ (M + Na).

Etapa B:
[(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A uma solução de 2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-ciano-4-(2,3-difluorofenil)-butanoato de metilo (11,0 g, 31,0 mmol) em metanol (621 ml)

foi adicionado hidróxido de paládio em pó de carbono (paládio a 20%, com 60% de humidade ca.) (5,45 g, 3,10 mmol). A mistura foi pressurizada a 50 psi sob uma atmosfera de hidrogénio. Após 90 min, a mistura foi filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia (coluna Chiral Pak® AD®, etanol a 60%/hexanos com dietilamina a 0,1 %) deu o composto do título. MS: $m/z = 349,3$ (M + Na). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,11-6,96 (m, 3H); 5,87 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 4,22-4,16 (m, 1H); 3,63-3,52 (m, 2H); 3,38 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H); 2,70 (s, 1H); 2,09 (q, $J = 12,3$ Hz, 1H); 1,45 (s, 9H).

INTERMEDIÁRIO 12



(3S,5S)-3-Amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]piperidin-2-ona

Etapa A:
{(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil]piperidin-3-il}carbamat
o de tert-butilo

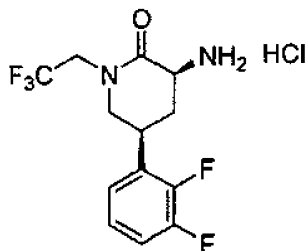
A uma solução pré-arrefecida a -30 °C de [(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il]carbamat o de *tert*-butilo (descrita em Intermediário 11, etapa B, 56 mg, 0,172 mmol) em tetrahydrofurano:*N*-metil-2-pirrolidina (2:1, 0,8 ml) foi adicionado *bis*(trimetilsilil)amida de lítio (0,22 ml, 0,22 mmol, 1 M em THF) e a mistura foi agitada a -30 °C durante 30 min. (2S)-2-(Trifluorometil)oxirano (19 mg, 0,172 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada a -30 °C durante 2 h. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo (3x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secos sobre sulfato de sódio,

filtrados e concentrados. A purificação por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo a 0% → acetato de etilo a 90%/hexano) deu o composto do título. MS: $m/z = 461,2$ ($M + Na$).

Etapa B:
(3S,5S)-3-Amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]piperidin-2-ona

Uma solução de {(3S,5S)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil]piperidin-3-il}carbamato de *tert*-butilo (39 mg, 0,089 mmol) em acetato de etilo (5 ml), pré-arrefecida até 0 °C foi aspergida com gás de HCl durante ~1 min. O banho de gelo foi removido e a solução ácida foi deixada aquecer até 23 °C à medida que a agitação foi continuada durante 2 h. A mistura foi, em seguida, concentrada até à secagem para dar o composto do título como um sal de cloridrato. MS: $m/z = 339,1$ ($M + 1$).

INTERMEDIÁRIO 13



Cloridrato de
(3S,5S)-3-amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Etapa A: 4-Ciano-4-(2,3-difluorofenil)butanoato de etilo

A uma mistura de (2,3-difluorofenil)acetonitrilo (40,5 g, 265 mmol), acrilato de etilo (24 ml, 220 mmol) e hidroquinona (50 mg, 0,45 mmol) foi adicionado KOH (2 M em MeOH, 2,0 ml, 4,0 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 160 °C durante 16

h e, em seguida, deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura bruta foi purificada por cromatografia em sílica gel, eluída com um gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o composto do título. MS: $m/z = 207,9$ (M - OEt).

Etapa B: 5-(2,3-Difluorofenil)piperidin-2-ona

Uma mistura de 4-ciano-4-(2,3-difluorofenil)butanoato de etilo (18,5 g, 73,1 mmol), níquel Raney (suspensão em água, ca. 30 g), e amónia (2,0 M em EtOH, 550 ml) foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogénio (ca. 1 atm) durante 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite®, lavada com EtOH, e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar um sólido bruto. A recristalização de EtOAc deu o composto do título. MS: $m/z = 211,9$ (M + 1).

Etapa C:
5-(2,3-Difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-on
a

A uma solução agitada de 5-(2,3-difluorofenil)piperidin-2-ona (8,88 g, 42 mmol) em THF (250 ml) e NMP (170 ml) a 0 °C foi adicionado bis(trimetilsilil)amida de lítio (1,0 M em THF, 48 ml, 48 mmol) durante 5 min, mantendo a temperatura interna da mistura de reação abaixo de 5 °C. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 15 min, em seguida triflato de 2,2,2-trifluoroetilo (11,2 g, 48 mmol) foi adicionado gota a gota, mantendo a temperatura interna da mistura de reação abaixo de 5 °C. A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e a agitação foi continuada durante 3 h. A mistura resultante foi dividida entre bicarbonato de sódio aquoso saturado (800 ml) e EtOAc (1 l). A camada orgânica foi removida e a fase aquosa foi ainda extraída com EtOAc (500 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, em seguida salmoura, depois secos sobre sulfato de sódio,

filtrados e concentrados até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:EtOAc -100:0 a 0:100, para dar o composto do título. MS: $m/z = 293,9$ (M + 1).

Etapa D: (3R,5R & 3S,5S)-3-Azida-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

A uma solução agitada de *bis*(trimetilsilil)amida de lítio (1,0 M em THF, 26,3 ml, 26,3 mmol) em THF (120 ml) a -78 °C foi adicionada uma solução fria (-78 °C) de 5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (6,42 g, 21,9 mmol) em THF (100 ml) gota a gota, mantendo a temperatura interna da mistura de reação abaixo de -65 °C. A mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 30 min, em seguida uma solução fria (-78 °C) de azida de 2,4,6-triisopropilbenzenossulfonilo (Harmon *et al.* (1973) J. Org. Chem. 38, 11-16) (8,81 g, 28,5 mmol) em THF (80 ml) foi adicionada gota a gota, mantendo a temperatura interna da mistura de reação abaixo de -65 °C. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 45 min, em seguida AcOH (6,0 ml, 105 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e foi dividida entre bicarbonato de sódio aquoso saturado (1 l) e CH₂Cl₂ (1,5 l). A camada orgânica foi lavada com salmoura, em seguida seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 40:60, para dar o composto do título. MS: $m/z = 334,9$ (M+ 1).

Etapa E:
[(3*S*,5*S*)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

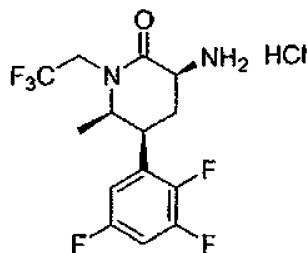
A uma mistura de (3*R*,5*R* & 3*S*,5*S*)-3-azida-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (6,14 g, 18,4 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,81 g, 22,0 mmol) em EtOH (160 ml) foi adicionado paládio a 10% em carbono (0,98 g, 0,92 mmol) e a mistura resultante foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogénio (ca. 1 atm) durante 18 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite®, lavada com EtOH, e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar um sólido bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc - 100:0 a 60:40, para dar o produto racémico. A separação dos enantiómeros foi alcançada por HPLC numa coluna Chiralcel® AD, eluída com EtOH:hexanos:Et₂NH - 60:40:0,04, para dar [(3*R*,5*R*)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo como o primeiro pico principal, e [(3*S*,5*S*)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo, o composto do título, como o segundo pico principal. MS: *m/z* = 431,0 (M + Na).

Etapa F: Cloridrato de
(3*S*,5*S*)-3-amino-5-(2,3-difluorofenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona

Uma solução de [(3*S*,5*S*)-5-(2,3-difluorofenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,67 mmol) em EtOAc (30 ml) a 0 °C foi saturada com HCl (g) e envelhecida durante 30 min. A mistura resultante foi concentrada a vácuo para dar o composto do título. MS: *m/z* = 309,0 (M + 1); ¹H RMN

(500 MHz, CD₃OD) δ 7,29-7,17 (m, 3H), 4,36-4,25 (m, 2H), 4,12 (dq, 1H, J = 15,1, 9,3 Hz), 3,84 (m, 1H), 3,75 (ddd, 1H, J = 12,0, 5,4, 1,7 Hz), 3,64 (t, 1H, J = 11,6 Hz), 2,46 (m, 1H), 2,37 (q, 1H, J = 12,2 Hz).

INTERMEDIÁRIO 14



Cloridrato de
(3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-
-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Etapa A:
5-Bromo-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona

A uma mistura agitada de 3-bromo-6-hidroxi-2-metilpiridina (25,0 g, 133 mmol) e carbonato de césio (52,0 g, 160 mmol) em 1,4-dioxano (600 ml) foi adicionado triflato de 2,2,2-trifluoroetilo (40,1 g, 173 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 50 °C durante 4 h e, em seguida, deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc - 100:0 a 60:40, para dar o composto do título. MS: m/z = 269,9 (M + 1).

Etapa B:
6-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)pir
idin-2(1H)-ona

Árgon foi borbulhado através de uma solução agitada de

5-bromo-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2(1H)-ona (9,43 g, 34,9 mmol) em THF (280 ml) durante 15 min. A esta solução foram adicionados ácido 2,3,5-trifluorofenilborónico (12,3 g, 69,8 mmol), em seguida fluoreto de césio (10,6 g, 69,8 mmol), e finalmente *bis*(tri-*tert*-butilfosfino)paládio(0) (892 mg, 1,75 mmol), e árgon foi borbulhado através da mistura durante 5 min após cada adição. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 90 min e foi depois dividida entre bicarbonato de sódio aquoso saturado (500 ml) e EtOAc (600 ml). A camada orgânica foi removida e a fase aquosa foi ainda extraída com EtOAc (300 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, em seguida secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o composto do título. MS: $m/z = 322,0$ (M + 1).

Etapa C: (5*S*, 6*R* & 5*R*, 6*S*)-6-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Uma mistura de 6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piridin-2(1H)-ona (3,73 g, 11,6 mmol) e óxido de platina(IV) (659 mg, 2,90 mmol) em MeOH (200 ml) foi agitada num aparelho de hidrogenação Parr sob uma atmosfera de hidrogénio (*ca.* 45 psi) durante 2 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite®, lavada com MeOH, e o filtrado foi concentrada a vácuo para dar um sólido bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:Et₂O - 100:0 a 0:100, para dar o composto do título. MS: $m/z = 326,0$ (M + 1).

Etapa D: (5*S*, 6*R* &
5*R*, 6*S*)-3-Azida-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-tri-
fluorofenil)piperidin-2-ona

A uma solução agitada de *bis*(trimetilsilil)amida de lítio (1,0 M em THF, 36 ml, 36 mmol) em THF (180 ml) a -78 °C foi adicionada uma solução fria (-78 °C) de (5*S*, 6*R* & 5*R*, 6*S*)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (9,68 g, 29,8 mmol) em THF (100 + 20 ml) gota a gota, mantendo a temperatura interna da mistura de reação abaixo de -65 °C. A mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 30 min, em seguida uma solução fria (-78 °C) de azida de 2,4,6-triisopropilbenzenossulfonilo (Harmon *et al.* (1973) *J. Org. Chem.* 38. 11-16) (11,97 g, 38,7 mmol) em THF (100 ml) foi adicionada gota a gota, mantendo a temperatura interna da mistura de reação abaixo de -65 °C. A mistura de reação foi agitada a -78 °C durante 45 min, em seguida AcOH (7,8 ml, 140 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e foi vertida em bicarbonato de sódio aquoso saturado (750 ml) e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 750 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, em seguida secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:Et₂O - 100:0 a 0:100, para dar o composto do título. MS: *m/z* = 367,1 (M + 1).

Etapa E: [(5*S*, 6*R* &
5*R*, 6*S*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifl-
uorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

A uma mistura de (5*S*, 6*R* & 5*R*, 6*S*)-3-azida-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (1,80 g, 4,91 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,18 g, 5,41 mmol) em EtOH (30 ml) foi

adicionado paládio a 10% em carbono (200 mg, 0,19 mmol) e a mistura resultante foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogénio (ca. 1 atm) durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite®, lavada com EtOH, e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar um sólido bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:EtOAc -100:0 a 30:70, para dar o composto do título. MS: $m/z = 463,2$ (M + Na).

Etapa F:
[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

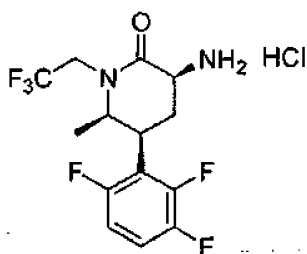
A uma solução agitada de [(5S,6R & 5R,6S)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (4,90 g, 11,1 mmol) em EtOH (100 ml) foi adicionado carbonato de potássio (3,84 g, 27,8 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 50 °C durante 2 h. A mistura de reação foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e concentrada a vácuo até um volume de ca. 30 ml. A mistura concentrada foi vertida em bicarbonato de sódio aquoso saturado (75 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 125 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 0:100, para dar o produto racémico. A separação dos enantiómeros foi alcançada por HPLC numa coluna Chiralcel® AD, eluída com EtOH:hexanos:Et₂NH - 80:20:0,02, para dar [(3R,5R,6S)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo como o primeiro pico principal, e [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo, o composto do título, como o segundo pico principal. MS: $m/z =$

463,2 (M + Na).

Etapa G: Cloridrato de
(3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-
-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Uma solução de [(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (402 mg, 0,913 mmol) em EtOAc (10 ml) foi saturada com HCl (g) e envelhecida durante 30 min. A mistura resultante foi concentrada a vácuo para dar o composto do título. MS: m/z = 341,0 (M + 1); ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,78 (dq, 1H, J = 15,4, 9,3 Hz), 4,26 (dd, 1H, J = 12,1, 6,7 Hz), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,73 (dq, 1H, J = 15,4, 8,8 Hz), 2,57 (q, 1H, J = 12,5 Hz), 2,36 (ddd, 1H, J = 12,5, 6,6, 2,0 Hz), 1,07 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

INTERMEDIÁRIO 15



Cloridrato de
(3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-
-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Etapa A: (5S,6R &
5R,6S)-6-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofe-
nil)piperidin-2-ona

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos em Intermediário 14, mas usando ácido 2,3,6-trifluorofenilborónico em vez de ácido

Etapa C:
[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo

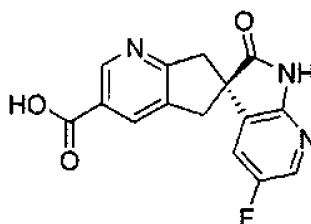
A uma solução de (3*S*,5*S*,6*R* & 3*R*,5*R*,6*S*)-3-azida-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-2-ona (280 mg, 0,764 mmol) e dicarbonato de di-*tert*-butilo (217 mg, 0,994 mmol) em EtOH (5 ml) foi adicionado paládio a 10% em carbono (25 mg, 0,024 mmol) e a mistura resultante foi agitada vigorosamente sob uma atmosfera de hidrogénio (ca. 1 atm) durante 1 h. A mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de Celite®, lavada com EtOH e o filtrado foi concentrado a vácuo para dar um sólido bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 30:70, para dar o composto do título racémico. A separação dos enantiómeros foi alcançada por SFC numa coluna ChiralTech IC, eluída com CO₂:MeOH:CH₃CN - 90:6,6:3,3, para dar [(3*R*,5*R*,6*S*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo como o primeiro pico principal, e [(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo, o composto do título, como o segundo pico principal. MS: *m/z* = 463,2 (M + Na).

Etapa D: Cloridrato
(3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona

Uma solução de [(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (122 mg, 0,277 mmol) em EtOAc (10 ml) foi saturada com HCl (g) e envelhecida durante 30 min. A mistura resultante foi

concentrada a vácuo para dar o composto do título. MS: $m/z = 341,1$ ($M + 1$); ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (qd, 1H, $J = 9,3, 4,9$ Hz), 7,05 (tdd, 1H, $J = 9,8, 3,7, 2,2$ Hz), 4,78 (dq, 1H, $J = 15,4, 9,3$ Hz), 4,22 (dd, 1H, $J = 12,2, 6,6$ Hz), 4,06 (ddd, 1H, $J = 13,3, 4,5, 2,7$ Hz), 3,97 (m, 1H), 3,73 (dq, 1H, $J = 15,4, 8,8$ Hz), 2,91 (qt, 1H, $J = 12,7, 3,1$ Hz), 2,36 (ddd, 1H, $J = 12,7, 6,4, 2,0$ Hz), 1,22 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

INTERMEDIÁRIO 34



Ácido

(6S)-5'-ciano-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico

Etapa

A:

(6S)-5'-Bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo

A uma solução de ácido (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico (descrito em Intermediário 3) (6,00 g, 16,7 mmol) em EtOH (250 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (2,22 mL, 41,6 mmol) e a mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 18 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e o volume foi reduzido a cerca de 80 ml sob pressão reduzida. A mistura residual foi vertida em bicarbonato de sódio aquoso saturado (100 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secagem

a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH - 100:0 a 90:10, para dar o composto do título. MS: $m/z = 389,9$ (M + 1).

Etapa B:
(6S)-5'-Bromo-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1', 2', 5, 7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6, 3'-pirrolo[2, 3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo

A uma solução de (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1', 2', 5, 7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6, 3'-pirrolo[2, 3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo (3,00 g, 7,73 mmol) em THF (30 ml) a 0 °C foi adicionada trietilamina (1,29 ml, 9,28 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 10 min, em seguida cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,64 ml, 9,27 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente e a agitação continuou durante 4 h. A mistura de reação foi vertida em bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 ml) e a mistura foi extraída com EtOAc (2 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluída com um gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc -100:0 a 50:50, para dar o composto do título. MS: $m/z = 520,3$ (M + 1).

Etapa C:
(6S)-2'-oxo-5'-(tributilestananil)-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1', 2', 5, 7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6, 3'-pirrolo[2, 3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo

Uma mistura agitada de (6S)-5'-bromo-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1', 2', 5, 7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6, 3'-pirrolo[2, 3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo (1,80 g, 3,47 mmol),

bis(tributylestanho) (10,1 g, 17,4 mmol) e *tertakis*(trifenilfosfina)paládio(0) (401 mg, 0,347 mmol) em tolueno (25 ml) foi aquecida a 100 °C sob uma atmosfera de argon durante 4 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e dividida entre água (50 ml) e EtOAc (100 ml). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de hexanos:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o composto do título. MS: $m/z = 730,7$ (M + 1).

Etapa D:
(6S)-5'-Fluoro-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2.3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo

Uma solução agitada de (6S)-2'-oxo-5'-(tributylestananil)-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 1,37 mmol), bicarbonato de sódio (231 mg, 2,74 mmol), óxido de prata(I) (32 mg, 0,137 mmol), *bis*(tetrafluoroborato) de *N*-clorometil-*N'*-fluorotrietilenodiamónio (972 mg, 2,74 mmol), trifluorometanossulfonato de sódio (236 mg, 1,37 mmol) e metanol (0,278 ml, 6,86 mmol) em acetona (50 mL) num recipiente vedado foi aquecida a 65 °C durante 4 h. A mistura resultante foi arrefecida até à temperatura ambiente, vertida em bicarbonato de sódio aquoso saturado (50 ml) e extraída com EtOAc (2 x 75 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de CH₂Cl₂:EtOAc - 100:0 a 50:50, para dar o composto do título. MS: $m/z = 458,4$ (M + 1).

Etapa E:
(6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[
 b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo

Uma solução de (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1'-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,656 mmol) em MeOH (15 ml) foi saturada com HCl (g) e envelhecida durante 30 min à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada até à secagem a vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (10 ml), etilenodiamina (0,044 ml, 0,656 mmol) foi adicionada, e a solução foi ajustada até pH 10 por adição de hidróxido de sódio a 1 N. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min, vertida em água (20 ml) e extraída com CHCl₃ (2 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secagem a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH - 100:0 a 90:10, para dar o composto do título, o qual continha algum do éster metílico correspondente. MS: $m/z = 328,2$ (M + 1).

Etapa F: Ácido
(6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[
 b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico

A uma solução de (6S)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,611 mmol) em THF (4 ml) e água (1 ml) foi adicionado hidróxido de lítio a 1 N (0,733 ml, 0,733 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi acidificada até pH 4 por adição

de ácido clorídrico a 1 N e concentrada até à secagem a vácuo para dar o composto do título. MS: $m/z = 300,2$ ($M + 1$); ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J = 7,8, 2,7$ Hz), 3,87–3,78 (m, 2H), 3,72 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,61 (d, 1H, $J = 17,6$ Hz).

Os intermediários que aparecem nas seguintes tabelas foram preparados por analogia com os intermediários acima, como descrito, ou preparados como resultado de transformações semelhantes com modificações conhecidas para aqueles peritos na especialidade. Os materiais de iniciação requeridos foram aqui descritos, estavam disponíveis comercialmente, eram conhecidos na literatura, ou foram prontamente sintetizados por um perito na especialidade. Estratégias simples de grupos de proteção foram aplicadas em algumas vias. Em alguns casos, procedimentos experimentais relevantes são indicados nas tabelas.

TABELA 1

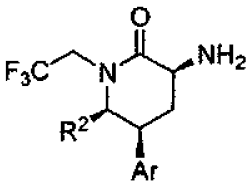
				
Intermediário	R ²	Ar	MS (M + 1)	Procedimentos relevantes
16	H	2,3,5-trifluorofenilo	327,0	Int. 13
17	H	2-cloro-6-fluorofenilo	324,9	Int. 13
18	H	2,6-diclorofenilo	341,0	Int. 13
19	H	2,3-diclorofenilo	341,0	Int. 13
20	H	2,3,6-trifluorofenilo	326,9	Int. 13
21	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	359,0	Int. 14
22	Me	3-fluoro-2-metilfenilo	319,1	Int. 14
23	Me	2-clorofenilo	321,2	Int. 6
24	Me	3-metilfenilo	301,2	Int. 6

TABELA 2

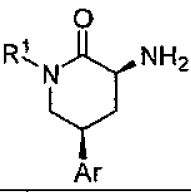
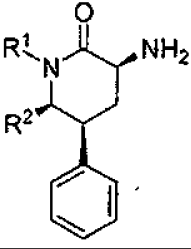
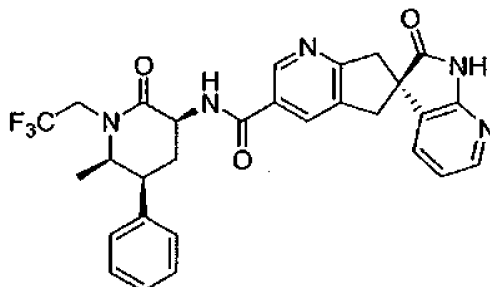
				
Intermediário	R ¹	Ar	MS (M + 1)	Procedimentos relevantes
25	2,2,2-trifluoroetilo	2-fluorofenilo	291,1	Int. 7
26	ciclobutilmetilo	2-fluorofenilo	277,2	Int. 7
27	ciclobutilmetilo	2,3-difluorofenilo	295,2	Int. 7
28	isopropilo	2-fluorofenilo	251,2	Int. 7

TABELA 3

				
Intermediário	R ¹	R ²	MS (M + 1)	Procedimentos relevantes
29	ciclopropilmetilo	metilo	259,3	Int. 10
30	[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo	metilo	327,2	Int. 10
31	2,2-difluoroetilo	metilo	269,3	Int. 10
32	[(1R)-2,2-difluorociclopropil]metilo	metilo	295,2	Int. 10
33	[(1S)-2,2-difluorociclopropil]metilo	metilo	295,2	Int. 10

EXEMPLO 1



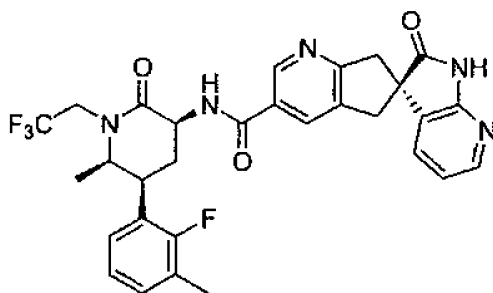
(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-Metil-2-oxo-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ci

clopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxamida

Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino) fosfônio (1,89 g, 4,28 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (6*S*)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[clopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico (descrito em Intermediário 1) (1,10 g, 3,92 mmol), cloridrato de (3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-2-ona (descrito em Intermediário 4) (1,15 g, 3,56 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (3,11 ml, 17,8 mmol) em DMF (40 ml), e a mistura resultante foi agitada a 23 °C durante 3 h. A mistura de reação foi, em seguida, dividida entre bicarbonato de sódio aquoso saturado (200 ml) e acetato de etilo (3 x 200 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna rápida em sílica gel, inicialmente eluída com hexanos, em seguida com gradiente para EtOAc a 100% antes de avançar para MeOH a 5% em EtOAc para dar o composto do título como um sólido amorfo, o qual foi ainda purificado pelo procedimento de cristalização seguinte. Uma solução do produto amorfo numa quantidade mínima de metanol necessária para dissolução foi diluída com 10 volumes de água, e a suspensão resultante foi semeada com produto cristalino e agitada a 23 °C durante 4 h. Os sólidos foram filtrados, lavados com água e secos sob uma corrente de nitrogênio para dar o composto do título como um sólido cristalino. HRMS: $m/z = 550,2068$, m/z calculado = 550,2061 para $C_{29}H_{27}F_3N_5O_3$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, $J = 5,4, 1,5$ Hz), 8,04 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,21 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,13 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 7,3, 5,4$ Hz), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,53 (dt, 1H, $J = 10,7, 6,6$ Hz), 3,94 (p, 1H, $J = 5,9$ Hz), 3,78 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 3,67 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 3,65 (m,

1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 17,1$ Hz), 3,17 (d, 1H, $J = 16,6$ Hz), 2,79 (m, 1H), 2,58 (q, 2H, $J = 12,7$ Hz), 1,07 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

EXEMPLO 2

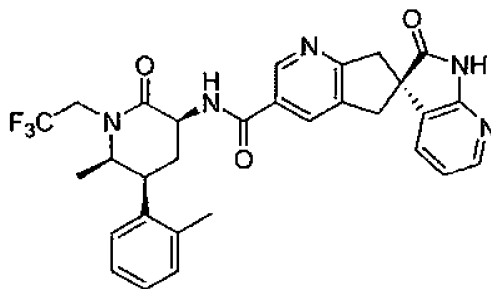


(6S)-N-[(3S,5S,6R)-5-(2-Fluoro-3-metilfenil)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxamida

Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino) fosfônio (239 mg, 0,416 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico (descrito em Intermediário 1) (140 mg, 0,499 mmol), cloridrato de (3S,5S,6R)-3-amino-5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (descrito em Intermediário 5) (147 mg, 0,416 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,363 ml, 2,08 mmol) em DMF (4,0 ml), e a mistura resultante foi agitada a 23 °C durante 16 h. A mistura de reação foi purificada por HPLC de fase reversa, inicialmente eluída com acetonitrilo a 5% em água (TFA a 0,1% usado como um modificador), com gradiente para acetonitrilo a 95% em água. As frações desejadas foram divididas entre acetato de etilo e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar o composto do título. HRMS: $m/z = 582,2134$, m/z calculado =

582,2123 para $C_{30}H_{28}F_4N_5O_3$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, $J = 5,4, 1,5$ Hz), 8,05 (s, 1H), 7,27 (m obscurecido, 1H), 7,29 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 7,12 (dd, 1H, $J = 7,3, 1,5$ Hz), 7,03 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,98 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 7,3, 5,1$ Hz), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,55 (dt, 1H, $J = 11,5, 5,8$ Hz), 4,09 (p, 1H, $J = 5,8$ Hz), 3,94 (dt, 1H, $J = 13,4, 3,2$ Hz), 3,78 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,67 (d, $J = 16,4$ Hz), 3,36-3,28 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,18 (d, 1H, $J = 16,4$ Hz), 2,75 (m, 1H), 2,57 (q, 1H, $J = 12,5$ Hz), 2,30 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

EXEMPLO 3

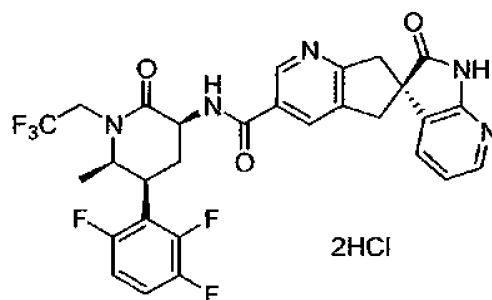


(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-Metil-5-(2-metilfenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxamida

Cloridrato de N^1 -((etilimino)metileno)- N^3, N^3 -dimetilpropano-1,3-diamina (0,10 g, 0,53 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico (descrito em Intermediário 1) (111 mg, 0,39 mmol), cloridrato de (3S',5S',6R)-3-amino-6-metil-5-(2-metilfenil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-2-ona (descrito em Intermediário 6) (127 mg, 0,38 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (HOAt, 15 mg, 0,11 mmol) e trietilamina (0,16 ml, 0,91 mmol) em DMF (3 ml), e a mistura resultante foi agitada a 23 °C durante 18 h. A mistura de reação foi, em seguida, dividida entre solução

de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 ml) e acetato de etilo (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna rápida em sílica gel, eluído com metanol a 1% → metanol a 7%/diclorometano para dar o composto do título. HRMS: $m/z = 564,2219$ ($M + 1$), m/z calculado = 564,2234 para $C_{30}H_{28}F_3N_5O_3$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H, $J = 5,0, 1,5$ Hz), 8,05 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 7,20 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H, $J = 7,5, 5,0$ Hz), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,68 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,17 (d, 1H, $J = 16,5$ Hz), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,11 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz).

EXEMPLO 4

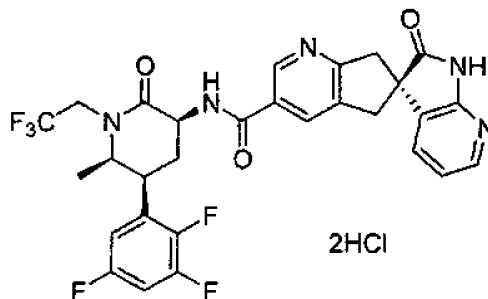


Dicloridrato de
(6S)-N-[(3S,5S,6R)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxamida

A uma mistura agitada de ácido (6S)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[b]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-3-carboxílico (descrito em Intermediário 1) (264 mg, 0,939 mmol), cloridrato de (3S,5S,6R)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona (descrito em Intermediário 15) (295 mg, 0,782 mmol), HOBT (144 mg, 0,939 mmol) e EDC (180 mg, 0,939 mmol) em DMF (8 ml) foi adicionado

N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml, 1,96 mmol), e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi, em seguida, vertida em bicarbonato de sódio aquoso saturado (30 ml) e extraída com EtOAc (2 x 40 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluído com um gradiente de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH - 100:0:0 a 90:10:0,1, para dar o produto, o qual foi tratado com HCl em EtOAc a 0 °C para dar o composto do título. HRMS: *m/z* = 604,1783 (*M* + 1), *m/z* calculado = 604,1778 para C₂₉H₂₄F₆N₅O₃. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H, *J* = 5,9, 1,5 Hz), 7,89 (dd, 1H, *J* = 7,3, 1,5 Hz), 7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, 1H, *J* = 7,3, 5,9 Hz), 7,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, *J* = 11,5, 6,6 Hz), 4,05 (dd, 1H, *J* = 13,8, 2,8 Hz), 3,96 (m, 1H), 3,84 (d, 1H, *J* = 18,6 Hz), 3,76 (d, 1H, *J* = 18,6 Hz), 3,73 (d, 1H, *J* = 17,3 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,61 (d, 1H, *J* = 17,3 Hz), 3,22 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,34 (d, 3 H, *J* = 6,6 Hz).

EXEMPLO 5

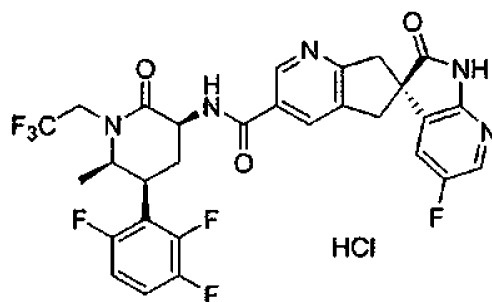


Dicloridrato de
(6*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[*b*]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridina]-3-carboxamida

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos para o Exemplo 4, mas usando cloridrato de (3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,5

-trifluorofenil)piperidin-2-ona (descrito em Intermediário 14) em vez de cloridrato de (3*S*,5*S*,6*R*)-3-amino-6-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-2-ona, o composto do título foi obtido. HRMS: $m/z = 604.1778$ ($M + 1$), m/z calculado = 604,1778 para $C_{29}H_{24}F_6N_5O_3$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H, $J = 6.1, 1.2$ Hz), 8,13 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.2$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J = 7.3, 6.1$ Hz), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,67 (dd, 1H, $J = 11.5, 7.1$ Hz), 4,06 (m, 1H), 4,01 (d, 1H, $J = 14.2$ Hz), 3,90 (s, 2H), 3,79 (d, 1H, $J = 18.3$ Hz), 3,73 (m, 1H), 3,69 (d, 1H, $J = 16.6$ Hz), 2,89 (q, 1H, $J = 12.5$ Hz), 2,28 (m, 1H), 1,20 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

EXEMPLO 33



Cloridrato de
(6*S*)-5'-fluoro-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[*b*]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridina]-3-carboxamida

Seguindo essencialmente os procedimentos descritos para o Exemplo 4, mas usando ácido (6*S*)-5'-fluoro-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[*b*]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridina]-3-carboxílico (descrito em Intermediário 34) em vez de ácido (6*S*)-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[*b*]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridina]-3-carboxílico, o composto do título foi obtido. HRMS: $m/z = 622.1673$ ($M + 1$), m/z calculado = 622,1684 para $C_{29}H_{23}F_7N_5O_3$. 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s,

1H), 8,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H, $J = 7,8, 2,4$ Hz), 7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H, $J = 11,7, 6,8$ Hz), 4,05 (d, 1H, $J = 13,7$ Hz), 3,95 (m, 1H), 3,83 (d, 1H, $J = 18,6$ Hz), 3,78-3,67 (m, 3H), 3,59 (d, 1H, $J = 17,3$ Hz), 3,21 (q, 1H, $J = 12,7$ Hz), 2,38 (m, 1H), 1,34 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

Os exemplos que aparecem nas seguintes tabelas foram preparados por analogia com os exemplos acima, como descritos ou preparados como resultado de transformações semelhantes com modificações conhecidas para aqueles peritos na especialidade. Os materiais de iniciação requeridos foram aqui descritos, estavam disponíveis comercialmente, eram conhecidos na literatura, ou foram prontamente sintetizados por um perito na especialidade. Estratégias simples de grupos de proteção foram aplicadas em algumas vias.

TABELA 4

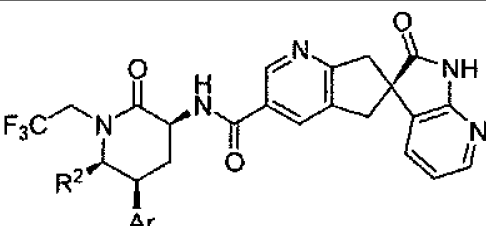
				
Exemplo	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
6	H	2-fluorofenilo	554,1809	554,1810
7	Me	2-clorofenilo	584,1689	584,1671
8	Me	3-metilfenilo	564,2219	564,2217
9	H	2,3-difluorofenilo	572,1738	572,1716
10	H	2,3,5-trifluorofenilo	590,1635	590,1621
11	H	2-cloro-6-fluorofenilo	588,1428	588,1420
12	H	2,6-diclorofenilo	604,1106	604,1125
13	H	2,3-diclorofenilo	604,1123	604,1125
14	H	2,3,6-trifluorofenilo	590,1621	590,1621
15	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	622,1681	622,1684
16	Me	3-fluoro-2-metilfenilo	582,2123	582,2123

TABELA 5

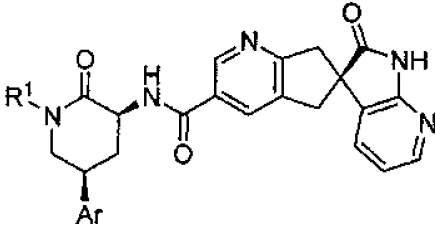
				
Exemplo	R ¹	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
17	ciclobutilmetilo	2,3-difluorofenilo	558,2330	558,2311
18	2-metilpropilo	2-fluorofenilo	528,2408	528,2405
19	ciclobutilmetilo	2-fluorofenilo	540,2400	540,2405
20	isopropilo	2-fluorofenilo	514,2265	514,2249
21	(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil	2,3-difluorofenilo	602,1822	602,1821

TABELA 6

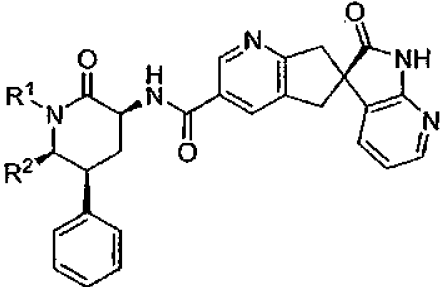
				
Exemplo	R ¹	R ²	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
22	3,3,3-trifluoropropilo	metilo	564,2225	564,2217
23	2-metilpropilo	metilo	524,2676	524,2666
24	(2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	metilo	580,2169	580,2166
25	ciclopropilmetilo	metilo	522,2503	522,2500
26	[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo	metilo	590,2395	590,2374
27	2,2-difluoroetilo	metilo	532,2175	532,2155
28	[2,2-difluorociclopropil]metilo, isómero A	metilo	558,2323	558,2311
29	[2,2-difluorociclopropil]metilo, isómero B	metilo	558,2315	558,2311

TABELA 7

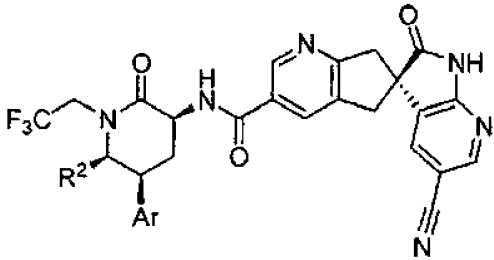
				
Exemplo	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
30	Me	fenilo	575,2023	575,2013
34	Me	2,3,5-trifluorofenilo	629,1721	629,1730
35	Me	2,3,6-trifluorofenilo	629,1716	629,1730
36	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	647,1617	647,1636

TABELA 8

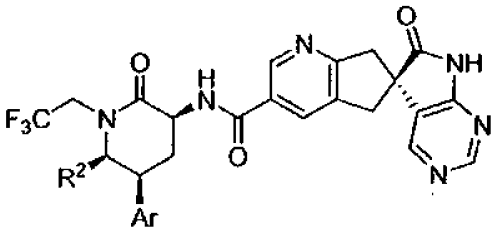
				
Exemplo	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
31	Me	fenilo	551,2016	551,2013

TABELA 9

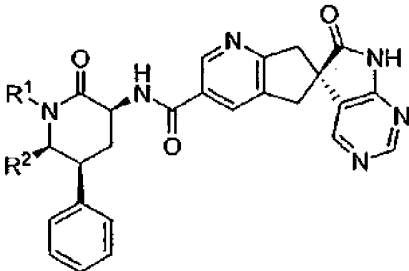
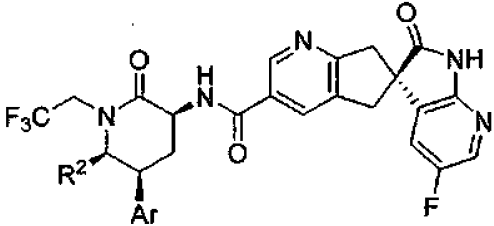
				
Exemplo	R ¹	R ²	HRMS (M+1)	m/z calculado (M + 1)
32	[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo	metilo	591,2334	591,2326

TABELA 10

				
Exemplo	R ²	Ar	HRMS (M + 1)	m/z calculado (M + 1)
37	Me	fenilo	568,1975	568,1966
38	Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo	640,1579	640,1589

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora tenha sido tomado muito cuidado na compilação das referências, não se poderão excluir erros e omissões e o IEP não assume qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- US 7390798 B [0006] [0080] [0081]
- US 20100179166 A [0006] [0080]
- US 4256108 A [0064]
- US 4166452 A [0064]
- US 4265874 A [0064]
- WO 2008020902 A [0093] [0104] [0110]

Documentos de não patente citados na descrição

- **GOADSBY et al.** *Ann. Neurol.*, 1990, vol. 28, 183-187 [0002]
- **BELLAMY et al.** *Headache*, 2006, vol. 46, 24-33 [0002]
- **CADY et al.** *Headache*, 2009, vol. 49, 1258-1266 [0002]
- **LASSEN et al.** *Cephalalgia*, 2002, vol. 22, 54-61 [0002]
- **OLESEN et al.** *New Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, 1104-1110 [0002]
- **PETERSEN et al.** *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 77, 202-213 [0002]
- **HO et al.** *Lancet*, 2008, vol. 372, 2115-2123 [0002]
- **CONNOR et al.** *Neurology*, 2009, vol. 73, 970-977 [0002]
- **LANCE.** *Headache Pathogenesis: Monoamines, Neuropeptides, Purines and Nitric Oxide.* Lippincott- Raven Publishers, 1997, 3-9 [0003]

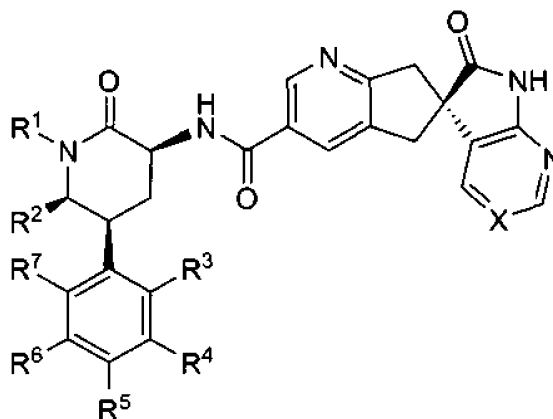
- **GOADSBY et al.** *Ann. Neurol.*, 1988, vol. 23, 193-196 [0003]
- **WILLIAMSON et al.** *Cephalalgia*, 1997, vol. 17, 525-531 [0003]
- **ESCOTT et al.** *Brain Res.*, 1995, vol. 669, 93-99 [0003]
- **DOODS et al.** *Br. J. Pharmacol.*, 2000, vol. 129, 420-423 [0003]
- **WILLIAMSON et al.** The CGRP Family: Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). *Amylin, and Adrenomedullin, Landes Bioscience*, 2000, 245-247 [0004]
- **BURSTEIN et al.** *Ann. Neurol.*, 2000, vol. 47, 614-624 [0004]
- **DOODS.** *Curr. Opin. Invest. Drugs*, 2001, vol. 2, 1261-1268 [0005]
- **EDVINSSON et al.** *Cephalalgia*, 1994, vol. 14, 320-327 [0005]
- **ASHINA et al.** *Neurology*, 2000, vol. 14, 1335-1340 [0005]
- **YU et al.** *Eur. J. Pharmacol.*, 1998, vol. 347, 275-282 [0005]
- **HULSEBOSCH et al.** *Pain*, 2000, vol. 86, 163-175 [0005]
- **HOLZER.** *Neuroscience*, 1988, vol. 24, 739-768 [0005]
- **DELAY-GOYET et al.** *Acta Physiol. Scanda.*, 1992, vol. 146, 537-538 [0005]
- **SALMON et al.** *Nature Neurosci.*, 2001, vol. 4, 357-358 [0005]
- **MAY et al.** *Cephalalgia*, 2002, vol. 22, 195-196 [0005]
- **AWAWDEH et al.** *Int. Endocrin. J.*, 2002, vol. 35, 30-36 [0005]
- **MOLINA et al.** *Diabetes*, 1990, vol. 39, 260-265 [0005]
- **ZHANG et al.** *Pain*, 2001, vol. 89, 265 [0005]
- **FOSTER et al.** *Ann. NYAcad Sci.*, 1992, vol. 657, 397-404 [0005]
- **SCHINI et al.** *Am. J Physiol.*, 1994, vol. 267, H2483-H2490 [0005]

- **ZHENG et al.** *J. Virol*, 1993, vol. 67, 5786-5791 [0005]
- **BEER et al.** *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, 1794-1798 [0005]
- **MENARD et al.** *J. Neurosci.*, 1996, vol. 16, 2342-2351 [0005]
- **CHEN et al.** *Lancet*, 1993, vol. 342, 49 [0005]
- **SPETZ et al.** *J. Urology*, 2001, vol. 166, 1720-1723 [0005]
- **WALLENGREN.** *Contact Dermatitis*, 2000, vol. 43, 137-143 [0005]
- **ROHRENBECK et al.** *Neurobiol. Dis.*, 1999, vol. 6, 15-34 [0005]
- Neurogenic Inflammation. CRC Press, 1996 [0005]
- **HERZOG et al.** *J Membr. Biol.*, 2002, vol. 189, 225 [0005]
- **WALKER et al.** *Endocrinology*, 2010, vol. 151, 4257-4269 [0005]
- **HOFFMAN et al.** *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, vol. 37, 414-422 [0005]
- Design of Prodrugs. Elsevier, 1985 [0046]
- **EDVINSSON et al.** *Eur. J. Pharmacol.*, 2001, vol. 415, 39-44 [0078]
- **CHENG; PRUSOFF.** *Biochem. Pharmacol.*, 1973, vol. 22, 3099-3108 [0078]
- **EVANS et al.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, vol. 112, 4011-4030 [0091]
- **TANG et al.** *J Am. Chem. Soc.*, 2010, vol. 132, 12150-12154 [0096]
- **HARMON et al.** *J. Org. Chem.*, 1973, vol. 38, 11-16 [0163] [0170] [0176]

Lisboa, 26 de Novembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula I:



I

ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que:

X é selecionado de $-C(R^8)=$ ou $-N=$, em que R^8 é hidrogénio, F ou CN;

R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em: alquilo C_{1-4} , ciclopropilmetilo, ciclobutilmetil e [1-(trifluorometil)ciclopropil]metil, cada um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes como permitido pela valência, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em: F e hidroxil;

R^2 é selecionado de hidrogénio e metilo;

quando R^2 é hidrogénio, então

R^3 é selecionado de hidrogénio, F ou Cl;

R^4 é selecionado de hidrogénio, F ou Cl;

R^5 é hidrogénio;

R^6 é selecionado de hidrogénio ou F; e

R^7 é selecionado de hidrogénio, F ou Cl;

exceto que pelo menos dois de R^3 , R^4 , R^6 e R^7 devem ser F ou Cl, a menos que R^3 seja F, caso no qual R^4 , R^6 e R^7 podem ser todos hidrogénio; e se R^4 é Cl, então R^7 não pode ser Cl;

quando R^2 é metilo, então

R^3 é selecionado de hidrogénio, metilo, F, Cl, ou Br;
 R^4 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl;
 R^5 é selecionado de hidrogénio ou F;
 R^6 é selecionado de hidrogénio ou F; e
 R^2 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl;
exceto que se R^5 é F, então pelo menos três de R^3 , R^4 , R^6
e R^7 devem ser F; e se R^4 é metilo ou Cl, então R^7 não pode
ser metilo ou Cl.

2. O composto da reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que X é -N=.

3. O composto da reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que X é -CH=.

4. O composto da reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que X é -C(CN)=.

5. O composto da reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que X é -C(F)=.

6. O composto da reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^1 é alquilo C_{1-4} , opcionalmente substituído com 1 a 3 F ou hidroxil, ou ambos.

7. O composto da reivindicação 6, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^1 é selecionado de: isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-metilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo e 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo.

8. O composto da reivindicação 7, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^1 é 2,2,2-trifluoroetilo.

9. O composto da reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^2 é hidrogénio.

10. O composto da reivindicação 9, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que pelo menos dois de R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são F ou Cl, exceto que se R^4 é Cl, então R^7 não pode ser Cl.

11. O composto da reivindicação 9, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^3 é F e R^4 , R^6 e R^7 são hidrogénio.

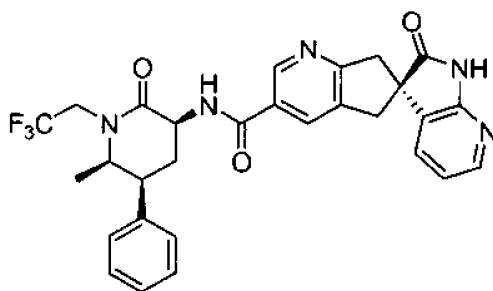
12. O composto da reivindicação 1, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^2 é metilo.

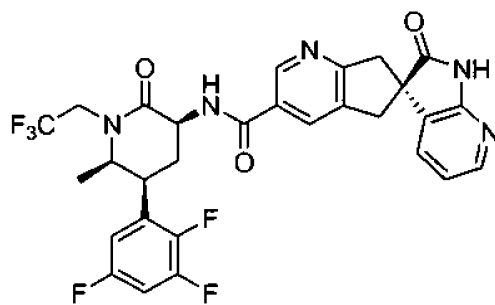
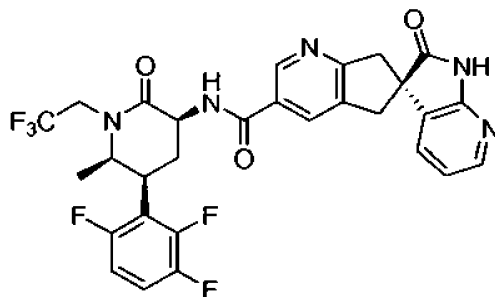
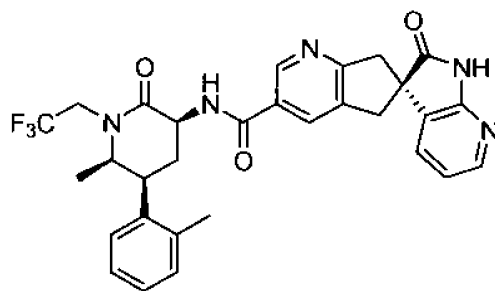
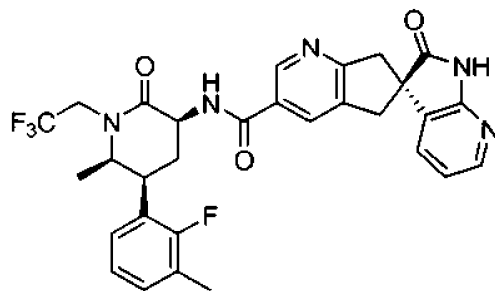
13. O composto da reivindicação 12, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^5 é F e pelo menos três de R^3 , R^4 , R^6 e R^7 são F.

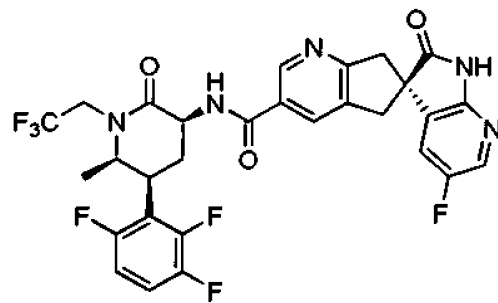
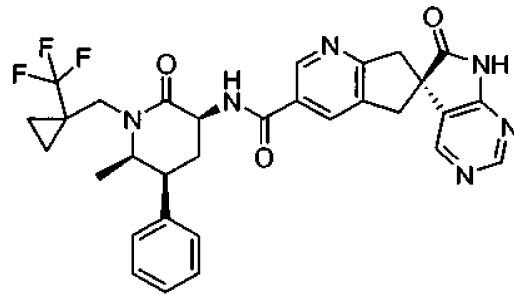
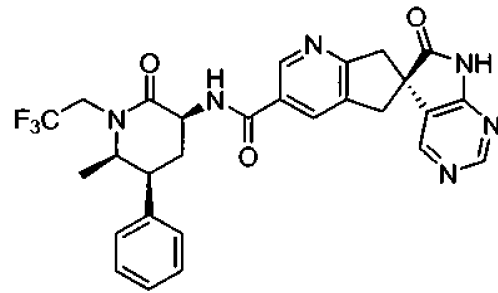
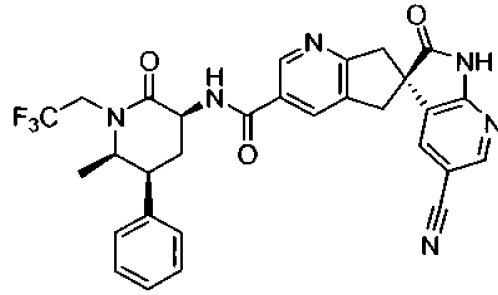
14. O composto da reivindicação 12, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^5 é hidrogénio.

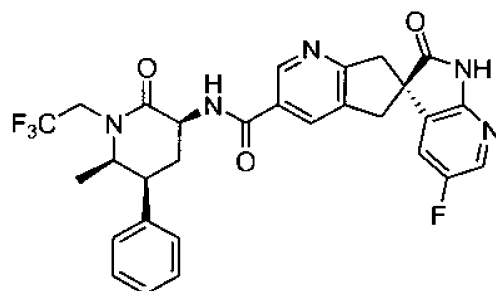
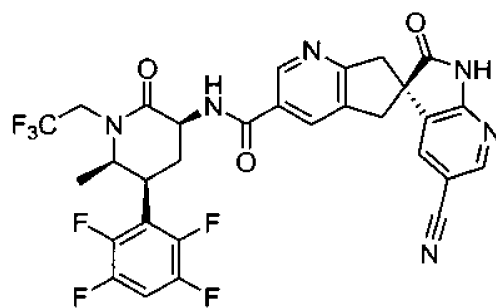
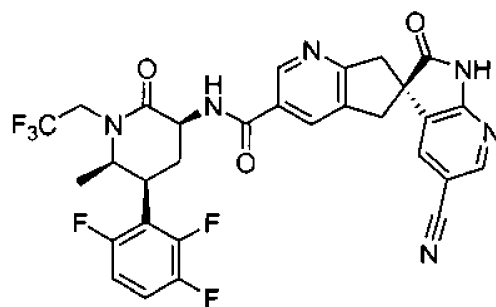
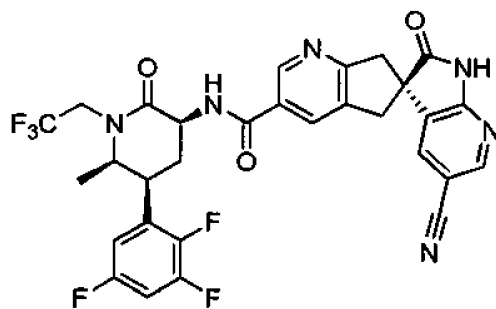
15. O composto da reivindicação 12, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que R^3 é selecionado de hidrogénio, metilo, F ou Cl; e R^5 é hidrogénio.

16. Um composto da reivindicação 1, o qual é selecionado a partir do seguinte:









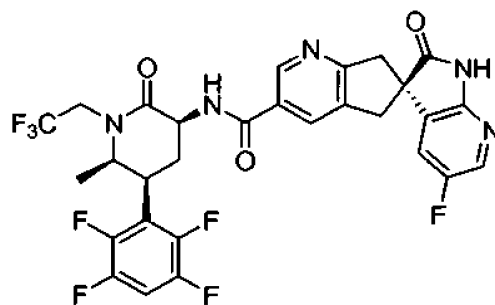


TABELA 4

R ²	Ar
H	2-fluorofenilo
Me	2-clorofenilo
Me	3-metilfenilo
H	2,3-difluorofenilo
H	2,3,5-trifluorofenilo
H	2-cloro-6-fluorofenilo
H	2,6-diclorofenilo
H	2,3-diclorofenilo
H	2,3,6-trifluorofenilo
Me	2,3,5,6-tetrafluorofenilo
Me	3-fluoro-2-metilfenilo

TABELA 5

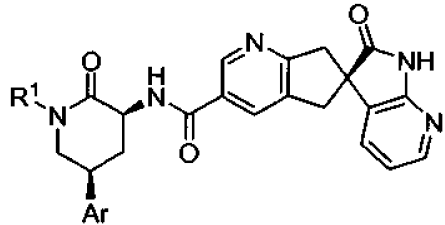
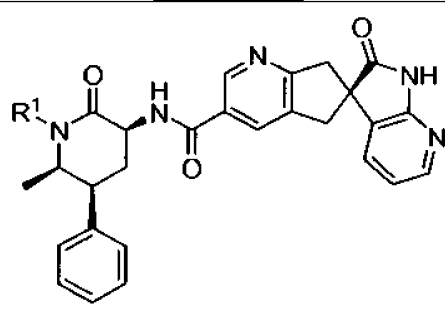
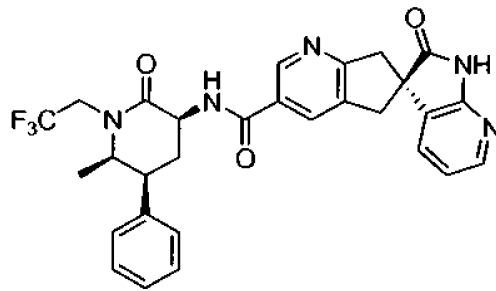
	
R ¹	Ar
ciclobutilmetilo	2,3-difluorofenilo
2-metilpropilo	2-fluorofenilo
ciclobutilmetilo	2-fluorofenilo
isopropilo	2-fluorofenilo
(2 <i>S</i>)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	2,3-difluorofenilo

TABELA 6

	
R ¹	
3,3,3-trifluoropropilo	
2-metilpropilo	
(2 <i>S</i>)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propilo	
ciclopropilmetilo	
[1-(trifluorometil)ciclopropil]metilo	
2,2-difluoroetilo	
[(1 <i>R</i>)-2,2-difluorociclopropil]metilo	
[(1 <i>S</i>)-2,2-difluorociclopropil]metilo	

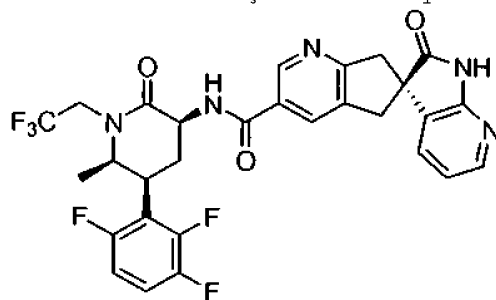
ou um sal farmacêuticamente aceitável deste.

17. O composto da reivindicação 16 o qual é:



ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

18. O composto da reivindicação 16 o qual é:



ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

19. Uma composição farmacêutica a qual compreende um transportador inerte e um composto de qualquer das reivindicações 1-18, ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

20. Utilização de um composto de qualquer das reivindicações 1 a 18, ou um sal farmacologicamente aceitável deste, e um transportador farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de cefaleia.

21. Um composto de qualquer das reivindicações 1-18 ou um sal farmacologicamente aceitável deste para utilização em medicina.

22. Um composto de qualquer das reivindicações 1-18 ou um sal farmacologicamente aceitável deste para utilização no tratamento agudo de cefaleia por enxaqueca ou cefaleia em salvas.

23. Um composto de qualquer das reivindicações 1-18 ou um sal farmacologicamente aceitável deste para utilização no tratamento profilático de cefaleia por enxaqueca ou cefaleia em salvas.

Lisboa, 26 de Novembro de 2014

RESUMO

**ANTAGONISTA DO RECETOR DO CGRP DE PIPERIDINONA CARBOXAMIDA
AZAINDANO**

A presente invenção dirige-se a derivados de piperidiona carboxamida azaindano os quais são antagonistas de recetores do CGRP e úteis no tratamento ou prevenção de doenças nas quais o CGRP está envolvido, tais como enxaqueca. A invenção dirige-se também a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e à utilização destes compostos e composições na prevenção ou tratamento de tais doenças nas quais o CGRP está envolvido.