

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

(21) **PI0609917-3 A2**

(22) Data de Depósito: 24/04/2006
(43) Data da Publicação: 11/05/2010
(RPI 2053)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 409/14 (2010.01)
C07D 413/14 (2010.01)
C07D 401/14 (2010.01)
C07D 513/04 (2010.01)
C07D 207/16 (2010.01)
C07D 207/14 (2010.01)
C07D 207/12 (2010.01)
A61K 31/4025 (2010.01)
A61P 7/02 (2010.01)

(54) Título: **AMINAS CÍCLICAS**

(30) Prioridade Unionista: 27/04/2005 EP 05 103452.8

(73) Titular(es): F HOFFMAN-LA ROCHE AG

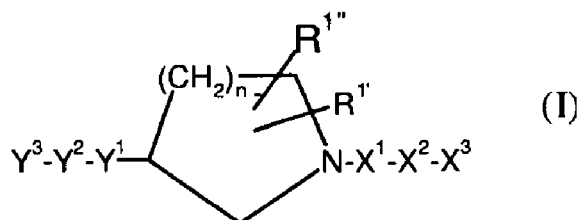
(72) Inventor(es): BEAT WIRZ, FABIENNE RICKLIN, HANS
HILPERT, KATRIN GROEBKE - ZBINDEN, NARENDRA PANDAY,
WOLFGANG HAAP

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006061776 de 24/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/114401 de 02/11/2006

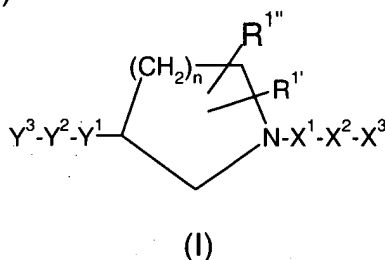
(57) Resumo: AMINAS CÍCLICAS. A presente invenção refere-se novas aminas cíclicas da fórmula (1) onde de X^1 a X^3 , de Y^1 a Y^3 , R^1 , $R^{1'}$ e n são como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Estes compostos inibem o fator Xa de coagulação e podem ser empregados como medicamentos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AMINAS CÍCLICAS".

A presente invenção refere-se a novas aminas cíclicas da fórmula (I),

5 Compostos da fórmula (I)

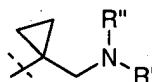


em que

X¹ é -CHR²-C(O)-NH-, -C(O)-CH₂-NH-, -C(O)-NH- ou -C(O)-C(O)-NH-;

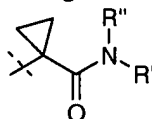
10 X² é fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, o referido fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁-₆ alquila, C₃-₇ cicloalquila, C₃-₇ cicloalquil-C₁-₆ alquila, C₁-₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, -CO-NH-C₁-₆ alquila, -CO-N(C₁-₆ alquila)₂, -CO-

15 NR'R" em que R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,



onde

R' e R" são independentemente C₁-₆ alquila ou R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e



20 onde

R' e R" são independentemente C₁-₆ alquila ou R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;

X³ é hidrogênio, fenila, heteroarila ou heterociclila, os referidos fenila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos por um ou

25 mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo

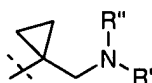
em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, amina substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina substituído por di-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquila substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquila substituído por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂, e um ou dois átomos de carbono da referida fenila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

R² é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;

Y¹ é -C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH₂- ou -NH-C(O)-;

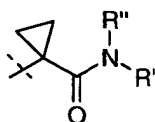
Y² é fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos fenileno,

heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, -CO-NH-C₁₋₆ alquila, -CO-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CO-NR'R" em que R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,



onde

R' e R" são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e



onde R' e R" são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;

Y³ é hidrogênio, fenila, heteroarila ou heterociclila, os referidos fenila,

heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo

em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, amina substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina substituído por di-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquila substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquila substituído por di-C₁₋₆ alquila, -SO₂-C₁₋₆ alquila, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₆ alquila e -SO₂-N(C₁₋₆ alquila)₂, e um ou dois átomos de carbono dos referidos fenila, heteroarila e

heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

R^{1'} é halogênio, carboxila, C₁₋₆ alcóxicarbonila, hidróxi C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, N(C₁₋₆ alquila)(hidróxi C₁₋₆ alquila)-C(O)-, C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, halo C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, hidróxi C₁₋₆ alquil-, hidróxi, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, haloC₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, halo C₁₋₆ alquila, halo C₁₋₆ alcóxi, heterociclil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquil-sulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-C₁₋₆ alquil-, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi-, amina, amina substituído por di-C₁₋₆ alquila, amina substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por di-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina substituído por di-haloC₁₋₆ alquila, amina substituído por mono-haloC₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquilamino-C₁₋₆ alquil-, heterociclil-amina-C₁₋₆ alquil-, (C₃₋₇ cicloalquila)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, (heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alcóxi-carbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alquilsulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, heterociclila, heterociclila halogenada, C₁₋₆ alquilsulfonilóxi-C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-(C₁₋₆ alquila)- ou NR'R"-C₁₋₆ alquil- onde R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um lactam contendo de um a seis átomos de carbono, um ou dois átomos de carbono da heterociclila no referido "heterociclil-C₁₋₆ alquil-", referido "heterociclil-amina-C₁₋₆ alquil-", referido "(heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-", referida "heterociclila" e referida "heterociclila halogenada" sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

25 ou

R^{1'} é heterociclil-C₁₋₆ alquil- halogenado, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por di-haloC₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por mono-haloC₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila, fenila opcionalmente substituída por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes, C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes ou Z-carbonil-C₁₋₆ alcóxi-, no qual Z é hidróxi, C₁₋₆ alcóxi ou NR'R", onde R' e R" são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído

por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes, C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes ou C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes, um ou dois
 5 átomos de carbono da heterociclila no referido "heterociclil-C₁₋₆ alquil-halogenado", um ou dois átomos de carbono da fenila na referida "fenila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes" e um ou dois átomos de carbono do C₃₋₇ cicloalquila no referido "C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de
 10 halogênio iguais ou diferentes" e "C₃₋₇ cicloalquil- C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes" sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

R^{1"} é hidrogênio; ou

R^{1'} e R^{1"} formam, juntos com o mesmo átomo de carbono ao qual eles
 15 são ligados, -C(=O)-, -C(=CH₂)-, C₃₋₇ cicloalquila ou heterociclila, um ou dois átomos de carbono da referida heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

n é 1 ou 2;

contanto que quando X¹ for -C(O)-CH₂-NH-, -C(O)-NH- ou -C(O)-, então X³
 20 não seja hidrogênio, e

quando Y¹ for -NH-C(O)-, então Y³ não seja hidrogênio; e

contanto que quando X¹ for -C(O)-NH-, então Y¹ é -C(O)-NH-CH₂-, e

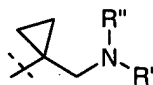
quando

25 Y¹ for -C(O)-NH- ou -NH-C(O)-, então X¹ é -CHR²-C(O)-NH- ou -C(O)-CH₂-NH-; e

pro-fármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

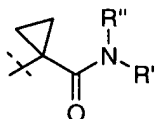
X² é preferivelmente fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substitu-
 30 tuidos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, -CO-NH-C₁₋₆ alquila, -CO-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CO-NR'R" em que R' e R", juntos

com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,



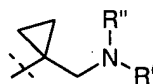
onde

R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e



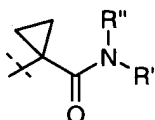
5 onde R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;

Y² é preferivelmente fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, -CO-NH-C₁₋₆ alquila, -CO-N(C₁₋₆ alquila)₂, -CO-NR'R'' onde R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,



onde

15 R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e



onde R' e R'' são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R'', juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;

20 R¹ é preferivelmente halogênio, carboxila, C₁₋₆ alcoxicarbonila, hidróxi C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, N(C₁₋₆ alquila)(hidróxi C₁₋₆ alquila)-C(O)-, C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, halo C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, hidróxi C₁₋₆ alquila, hidróxi, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, halo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, halo C₁₋₆ alquila, halo C₁₋₆ alcóxi, heterociclil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquil-sulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-C₁₋₆ alquil-, hidróxi C₁₋₆ alcóxi-, amina, amina

- substituído por di-C₁₋₆ alquila, amina substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por di-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por mono-C₁₋₆ alquila, amina substituído por di-haloC₁₋₆ alquila, amina substituído por mono-haloC₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquilamino-C₁₋₆ alquil-, heterociclil-
 5 amina-C₁₋₆ alquil-, (C₃₋₇ cicloalquila)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, (heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alcóxi-carbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alquilsulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, heterociclila, heterociclila halogenada, C₁₋₆ alquilsulfonilóxi-
 10 C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-(C₁₋₆ alquila)- ou NR'R"-C₁₋₆ alquil- onde R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um lactam contendo de um a seis átomos de carbono, um ou dois átomos de carbono da heterociclila no referido heterociclil-C₁₋₆ alquil-, referido heterociclil-amina-C₁₋₆ alquil-, referido (heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, referido heterociclila e referida heterociclila halogenada
 15 sendo opcionalmente substituídas com um grupo carbonila.

Também, a invenção trata de um processo e um intermediário para a fabricação dos compostos acima, preparações farmacêuticas que contêm os tais compostos, o emprego destes compostos para a produção de
 20 preparações farmacêuticas bem como um processo para a fabricação do intermediário.

Os compostos da fórmula (I) são compostos ativos e inibem o fator de coagulação Xa. Estes compostos conseqüentemente influenciam a coagulação sangüínea. Eles portanto inibem a formação de trombina e podem ser empregados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios trom-
 25 bóticos, tais como entre outros, trombose venosa e arterial, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica (PAOD), angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral (trombose cerebral) devido a fibrilação atrial, inflamação e arteriosclerose. Eles possuem benefício potencial no tratamento
 30 de oclusão de vaso aguda associada com terapia trombolítica e restenose, por exemplo, após angioplastia coronária transluminal (PTCA) ou enxerto de

desvio das artérias periféricas ou coronárias e na manutenção da permeabilidade do acesso vascular em pacientes de hemodiálise a longo prazo. Os inibidores de F.Xa desta invenção podem formar parte de uma terapia de combinação com um anticoagulante com um diferente método de ação com
5 um inibidor de agregação de plaqueta ou com um agente trombolítica. Além disso, estes compostos possuem um efeito sobre células de tumor e prevenção de metastases. Eles podem portanto também ser úteis como agentes anti-tumor.

Outros inibidores do fator Xa previamente sugeridos para a inibi-
10 ção da formação de trombina e para o tratamento de doenças relacionadas. Entretanto, existe ainda uma necessidade para novos inibidores do fator Xa que exhibe propriedades farmacológicas melhoradas, por exemplo, uma seletividade melhorada com respeito a trombina.

A presente invenção fornece novos compostos da fórmula (I) os
15 quais são inibidores de fator Xa. Os compostos da presente invenção inesperadamente inibem o fator Xa de coagulação e também exibem propriedades farmacológicas melhoradas comparados a outros compostos já conhecidos na técnica.

A não ser que de outro modo indicado, as seguintes definições
20 são apresentadas para ilustrar e definir o significado e escopo dos vários termos empregados para descrever a invenção inclusa.

O termo "halogênio" ou "halo" significa flúor, cloro, bromo e iodo, com flúor, cloro e bromo sendo preferidos, e flúor e cloro sendo mais preferidos.

25 O termo " C_{1-6} alquila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um radical de alquila monovalente de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a seis átomos carbonos. Este termo é também exemplificado por tais radicais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila. C_{1-4} alquila é mais preferido.

30 O termo "halo C_{1-6} alquila" significa C_{1-6} alquila substituído por um ou mais iguais ou diferentes átomos de halogênios independentemente selecionados do grupo consistindo em cloro, flúor e bromo, tal como CF_3 .

O termo "hidróxi C₁₋₆ alquila" significa C₁₋₆ alquila substituído por um ou mais grupo hidróxi.

O termo "C₃₋₇ cicloalquila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um radical de hidrocarboneto cíclico monovalente saturado de três a sete carbonos de anel, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, cicloexila.

O termo "C₁₋₆ alcóxi", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa o grupo R'-O-, onde R' é uma C₁₋₆ alquila.

O termo "fenileno", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo fenila divalente. 1,4-fenileno é preferido.

O termo "heterociclila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa radicais mono ou bicíclicos não aromáticos de três a oito átomos de anel nos quais um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou S(O)_n (onde n é um número inteiro de 0 a 2), os átomos de anel restantes sendo C.

O termo "heterociclileno", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo heterociclila divalente como definido acima.

O termo "heteroarila", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um radical bicíclico ou monocíclico de 5 a 12 átomos de anel pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos de anel selecionados de N, O, e S, os átomos de anel restantes sendo C, com o entendimento que o ponto de ligamento do radical de heteroarila será sobre um anel aromático.

O termo "heteroarileno", sozinho ou em combinação com outros grupos, significa um grupo heteroarila divalente como definido acima.

Os radicais preferidos para os grupos químicos cujas definições são fornecidas acima são aqueles especificamente exemplificados nos exemplos.

Os compostos da fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. Exemplos de tais sais farmacêuticamente aceitáveis são sais dos compostos da fórmula (I) com ácidos minerais fisiologicamente compatíveis, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido

sulfuroso ou ácido fosfórico; ou com ácidos orgânicos, tal como ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido tartárico, ácido sucínico ou ácido salicílico. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a tais sais. Os compostos da fórmula (I) nos quais um grupo COOH está presente podem também formar sais com bases. Exemplos de tais sais são sais alcalinos, alcalinos-terrosos e de amônio tais como, por exemplo, sal de Na-, K-, Ca- e trimetilamônio. O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" também refere-se a tais sais. Os sais de adição de ácido como descritos acima são preferidos.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que a circunstância ou evento subsequente descrito pode porém não precisar ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre e casos em que não. Por exemplo, "grupo arila opcionalmente substituído com um grupo alquila" significa que a alquila pode porém não precisar estar presente, e a descrição inclui situações onde o grupo arila é substituído com um grupo alquila e situações onde o grupo arila não é substituído com o grupo alquila.

"Excipiente farmaceuticamente aceitável" significa um excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente e nem de outro modo indesejada, e inclui excipiente que é aceitável para uso veterinário bem como uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmaceuticamente aceitável" como empregado na especificação e reivindicações inclui igualmente um e mais do que um tal excipiente.

"Enantiomericamente enriquecido" significa acima de 0% ee, preferivelmente 80-95% ee.

Os compostos que possuem a mesma fórmula molecular porém diferem na natureza ou seqüência de ligação de seus átomos ou na organização de seus átomos no espaço são denominados "isômeros". Os isômeros que diferem na organização de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros". Os estereoisômeros que não são imagens de espelho de um outro são denominados "diaestereômeros" e aqueles que são i-

magens de espelho não sobreponíveis um ao outro são denominados "enantiômeros". Quando um composto possui um centro assimétrico, por exemplo, se um átomo de carbono é ligado a quatro diferentes grupos, um par de enantiômeros é possível. Um enantiômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta de seu centro assimétrico e é descrito pelas regras de seqüenciamento R- e S- de Cahn, Ingold e Prelog, ou pela forma na qual a molécula gira em volta do plano de luz polarizado e nomeado como dextrogiatório ou levogiratório (isto é, como (+) ou (-)-isômeros respectivamente). Um composto quiral pode existir como enantiômero individual ou como uma mistura deste. Uma mistura contendo proporções iguais dos enantiômeros é chamada de uma "mistura racêmica".

Os compostos da fórmula (I) podem possuir um ou mais centros assimétricos. A não ser que de outro modo indicado, a descrição ou nomeação de um composto particular na especificação e reivindicações é destinada a incluir igualmente enantiômeros individuais e misturas, racêmicas ou de outra forma destes. Os métodos para a determinação da estereoquímica e da separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (vide discussão no capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição J. March, John Wiley and Sons, Nova York, 1992).

Enquanto a mais ampla definição desta invenção é descrita anteriormente, certos compostos da fórmula (I) são preferidos.

I)-i) Um composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I) onde X^1 é $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ou $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$.

I)-ii) Quando X^1 for como descrito sob I)-i), X^2 é preferivelmente fenileno ou heteroarileno, os referidos fenileno e heteroarileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila e halogênio.

X^2 é mais preferivelmente 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila e halogênio.

X^2 é ainda mais preferivelmente 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, especial-

mente 2-flúor-1,4-fenileno.

I-iii) Quando X^1 for como descrito sob I)-i), X^3 é preferivelmente heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro e amina, e um ou dois átomos de carbono de heteroarila é opcionalmente substituído com um grupo carbonila.

X^3 é mais preferivelmente heteroarila contendo um átomo de nitrogênio, especialmente piridila opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro e amina, e um ou dois átomos de carbono da referida heteroarila é opcionalmente substituído com um grupo carbonila.

2-Oxo-2H-piridin-1-ila é especialmente preferido para X^3 .

I)-iv) Quando X^1 for como descrito sob I)-i), Y^1 é preferivelmente -C(O)-NH- ou -C(O)-NH-CH₂-.

I)-v) Quando X^1 for como descrito sob I)-i), Y^2 é preferivelmente heteroarileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi, mais preferivelmente Y^2 é heteroarileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, e Y^3 é preferivelmente hidrogênio.

Exemplos de uma heteroarila formada por Y^3 - Y^2 - são, por exemplo, tiofenila, indolila, benzofuranila, benzotiofenila, piridila, tiazolila, pirrolila e furanila que são opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes. Preferivelmente uma heteroarila formada por Y^3 - Y^2 - é uma heteroarila tendo cinco átomos membros de anel e contendo um átomo de enxofre, opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, especialmente halogênio. 5-cloro-tiofen-2-ila é especialmente preferido como uma heteroarila formada por Y^3 - Y^2 -.

I)-vi) Quando X^1 for como descrito sob I)-i), n é preferivelmente 1.

I)-vii) Quando X^1 for como descrito sob I)-i), R^1 é preferivelmente hidróxi, C_{1-6} alcóxi, amina substituído por mono- C_{1-6} alquila, (C_{1-6} alquilsulfo-

nil)(C₁₋₆ alquila)amina-, C₁₋₆ alquilsulfonil-amina-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, CF₃, mais preferivelmente R^{1'} é hidróxi ou C₁₋₆ alcóxi. C₁₋₆ alquila é também preferido para R^{1'} quando X¹ for como descrito sob I)-i).

5 II) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I) onde X² é fenileno ou heteroarileno, os referidos fenileno e heteroarileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila e halogênio.

10 X² é preferivelmente 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquil e halogênio.

X² é mais preferivelmente 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, especialmente 2-flúor-1,4-fenileno.

15 III) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I) onde X³ é heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro e amina, e um ou dois átomos de carbono da heteroarila é opcionalmente substituído com um grupo carbonila.

20 X³ é preferivelmente heteroarila contendo um átomo de nitrogênio, especialmente piridila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, halogênio, ciano, nitro e amina, e um ou dois átomos de carbono da referida heteroarila é opcionalmente substituído com um grupo carbonila.

25 2-Oxo-2H-piridin-1-ila é especialmente preferido para X³.

IV) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I) onde Y¹ é -C(O)-NH- ou -C(O)-NH-CH₂-.

V) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I) onde Y² é heteroarileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, C₁₋₆ alquila e C₁₋₆ alcóxi, preferivelmente Y² é heteroarileno opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferen-

30

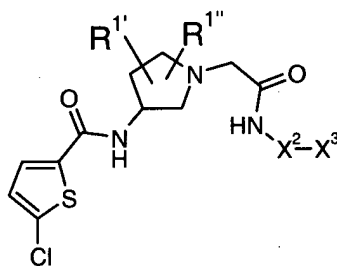
tes, e Y^3 é hidrogênio.

Exemplos de uma heteroarila formada por Y^3-Y^2 - são, por exemplo, tiofenila, indolila, benzofuranila, benzotiofenila, piridila, tiazolila, pirrolila e furanila os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes. Preferivelmente uma heteroarila formada por Y^3-Y^2 - é uma heteroarila tendo cinco átomos de membro de anel, e contendo um átomo de enxofre, opcionalmente substituído por um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, especialmente halogênio. 5-cloro-tiofen-2-ila é especialmente preferido como uma heteroarila formada por Y^3-Y^2 -.

VI) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I) em que n é 1.

VII) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I) em que $R^{1'}$ é preferivelmente hidróxi, C_{1-6} alcóxi, amina substituído por mono- C_{1-6} alquila, $(C_{1-6}$ alquilsulfonil)(C_{1-6} alquila)amina-, C_{1-6} alquilsulfonil-amina-, C_{1-6} alquil-carbonilamino-, $(C_{1-6}$ alquilcarbonil)(C_{1-6} alquila)amina-, CF_3 , mais preferivelmente $R^{1'}$ é hidróxi ou C_{1-6} alcóxi. C_{1-6} alquila é também preferido para $R^{1'}$.

VIII) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I'),

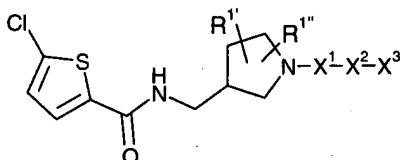


(I')

onde

X^2 , X^3 , $R^{1'}$ e $R^{1''}$ são como anteriormente definidos.

IX) Outro composto preferido da invenção é um composto da fórmula (I''),



(I")

onde

X¹, X², X³, R¹ e R^{1"} são como anteriormente definidos.

X) São compostos particularmente preferidos da invenção:

- 5 ((3S,4S)-1-{{[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-4-hidróxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- ((3S,4S)-1-{{[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- ((3S,4S)-4-metóxi-1-{{[4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidin-3-
- 10 il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- ((3S,4S)-1-{{[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil}-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- ((3S,4S)-1-{{[2-flúor-4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- 15 ((3S,4S)-4-etóxi-1-{{[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- {{[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-4-(2-hidróxi-etóxi)-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,
- [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-{{[(5-cloro-
- 20 tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico,
- [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-{{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico,
- [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4R)-3-{{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico,
- 25 formiato de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-{{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico,
- éster de metila de ácido {{(R)-4-{{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-3-il)-metil-
- carbâmico, ou
- 30 [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-{{[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-(metanossulfonil-metil-amina)-pirrolidina-1-carboxílico.

XI) São outros compostos particularmente preferidos da presente invenção:

((3R,4S)-1-{{2-flúor-4-(2-oxo--piridin-1-il)-fenilcarbamoil}-metil}-4-metil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico, ou

- 5 {{(3S,4S)-4-metóxi-1-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados, por exemplo, pelos procedimentos sintéticos gerais descritos abaixo.

Procedimentos Sintéticos Gerais

10 Abreviações

BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-óxi-tris(dimetilamino)-fosfônio

BOP-Cl: Cloreto de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico

CDI: 1,1'-Carbonildiimidazol

DCM: Diclorometano

- 15 DIPEA: Diisopropil etil amina

DMA: N,N-Dimetilacetamida

DMF: N,N-Dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

EDCI: Cloridrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida

- 20 Fmoc: 9-Fluorenilmetilóxi carbonila

HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol

MOZ: 4-Metoxibenzilóxi carbonila

NMP: N-Metilpirrolidinona

PyBOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinafosfônio

- 25 TEA: Trietilamina

Teoc: 2-(Trimetilsilil)etilóxi carbonila

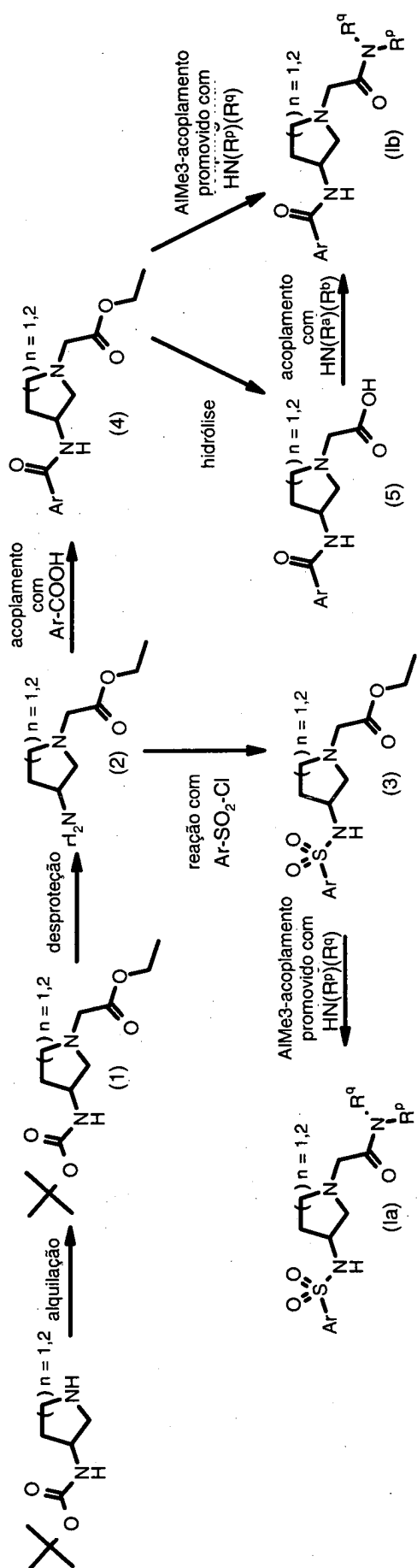
TBAF: Fluoreto de tetrabutylamônio

TBTU: Tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio

TFA: Ácido trifluoroacético

- 30 1. Síntese partindo de 3-(Boc-amina)pirrolidina e 3-(Boc-amina)piperidina

O seguinte esquema descreve apenas a série pirrolidina. Os derivados de piperidina foram sintetizados por procedimentos análogos.



Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como acima definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido.

Intermediário (1): a amina de partida é dissolvida em um solvente adequado tal como THF, acetonitrila ou DMF e tratada com bromoacetato de etila na
5 presença de uma base como TEA ou DIPEA e reagida sob uma atmosfera de argônio a 0°C a 50°C durante 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são THF e TEA.

Intermediário (2): a desproteção do intermediário (1) é efetuada pelo tratamento com um ácido mineral tal como HCl, HBr, H_2SO_4 ou H_3PO_4 ou um
10 ácido carbônico, em um solvente tal como CH_2Cl_2 , dioxano ou HOAc a 0 a 60°C. As condições preferidas são HCl a 4N em dioxano.

Intermediário (3): o intermediário (2) é reagido com um cloreto de sulfonila $Ar-SO_2-Cl$ em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila na presença de uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA e reagi-
15 do sob uma atmosfera de argônio a 0°C a 50°C durante 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são THF e TEA.

Produto final (Ia): o intermediário (3) é reagido com uma anilina $HN(R^p)(R^q)$. A anilina é pré-ativada com $AlMe_3$ em um solvente tal como tolueno ou dioxano sob uma atmosfera de argônio em temperatura ambiente durante 1
20 hora - 3 hora e subseqüentemente tratado com éster III em temperatura elevada (normalmente 90°C-110°C) durante 1 hora - 18 horas para fornecer a amida Ia.

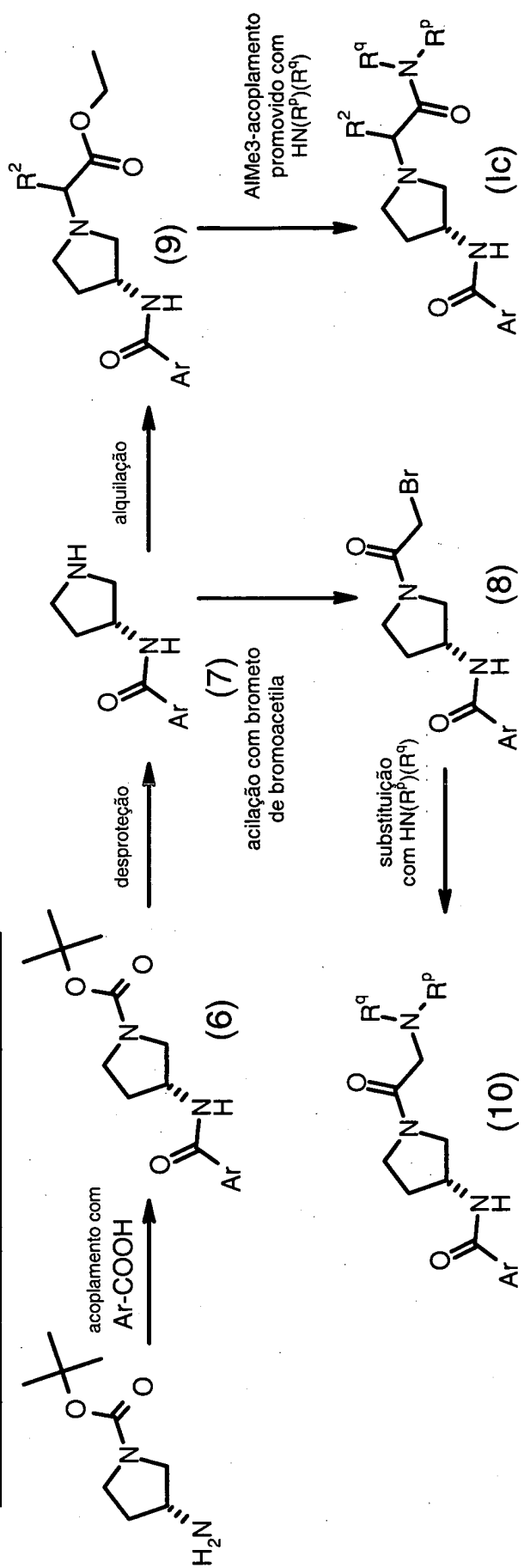
Intermediário (4): o intermediário (2) é reagido com um ácido carbônico $Ar-COOH$ em um solvente adequado tal como CH_2Cl_2 , DMF, acetonitrila, THF.
25 A ativação é efetuada por um reagente de acoplamento de amida tal como BOP, BOP-Cl, TBTU, EDCI/DMAP na presença de uma base como TEA, DIPEA, N-metilmorfolina etc. a 0°C a 50°C. Os tempos de reação variaram de 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são DMF, BOP e DIPEA.

Intermediário (5): a hidrólise do intermediário (4) é efetuada dissolvendo-o
30 em um solvente adequado como MeOH, EtOH, THF, 1,4-dioxano, água ou misturas destes e uma base como LiOH, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 . As condições preferidas são NaOH em EtOH/ H_2O .

Produto final (Ib): o intermediário (5) é acoplado com uma amina $\text{HN}(\text{R}^p)(\text{R}^q)$ em um solvente adequado tal como CH_2Cl_2 , DMF, acetonitrila, THF. A ativação é efetuada por um reagente de acoplamento de amida tal como BOP, BOP-Cl, TBTU, EDCI/DMAP na presença de uma base tipo TEA, DIPEA, N-metilmorfolina etc. de 0°C a 50°C . Os tempos de reação variaram de 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são DMF, BOP e DIPEA.

Alternativamente, o intermediário (4) é reagido com uma anilina $\text{HN}(\text{R}^p)(\text{R}^q)$ como descrito para a preparação do produto final (Ia).

2. Síntese partindo de (R)-1-Boc-aminopirrolidina



Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido. R^2 no esquema é como anteriormente definido.

- 5 Intermediário (6): a aminopirrolidina de partida é acoplada com um ácido carbônico $Ar-COOH$ como descrito para a preparação do intermediário (4). As condições preferidas são BOP, DIPEA e DMF.

Intermediário (7): o intermediário (6) é desprotegido como descrito para a preparação do intermediário (2).

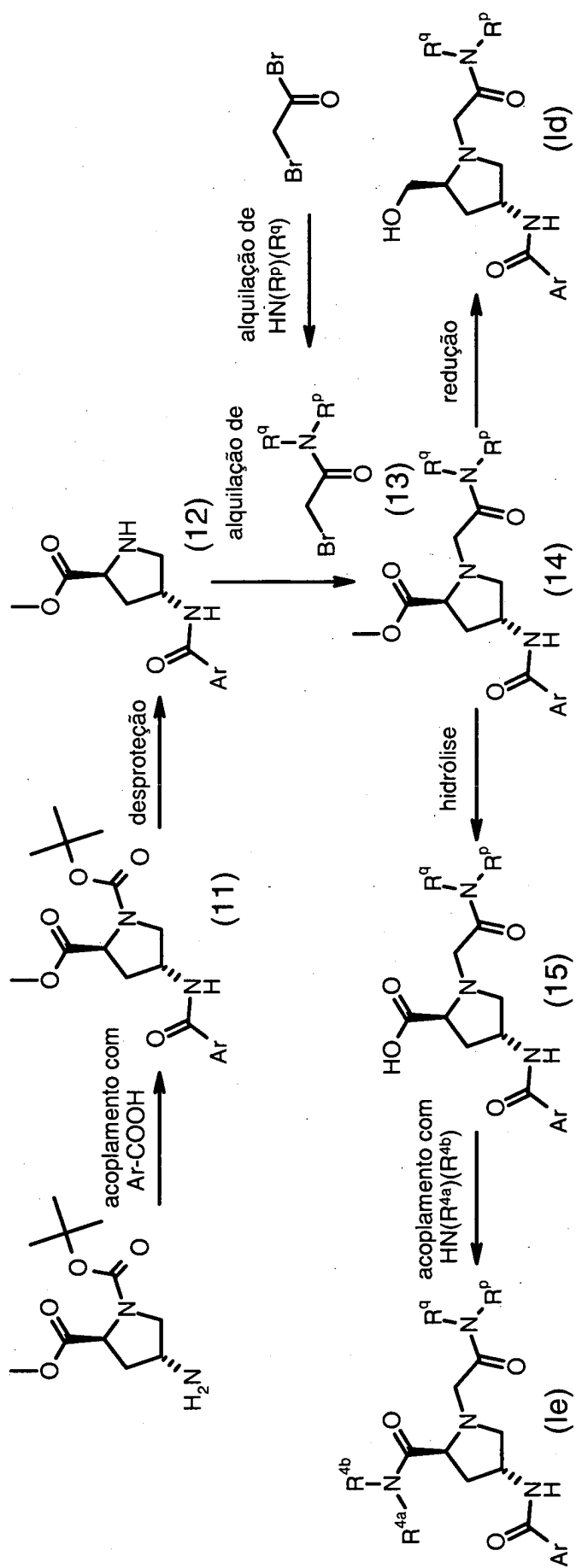
- 10 Intermediário (8): o intermediário (7) é reagido com brometo de bromoacetila em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila na presença de uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA e reagido sob uma atmosfera de argônio de $0^\circ C$ a $50^\circ C$ durante 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são THF e TEA.

- 15 Intermediário (10): o intermediário (8) é reagido com uma amina $HN(R^p)(R^q)$ em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila na presença de uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA e reagido sob uma atmosfera de argônio de $0^\circ C$ a $50^\circ C$ durante 1 hora - 72 horas. Uma quantidade catalítica de um aditivo tal como iodeto de tetrabutilamônio pode ser adicionada. As condições preferidas são THF, TEA e iodeto de tetrabutilamônio.
- 20

Intermediário (9): o intermediário (7) é alquilado com um alquilbrometo apropriado como descrito para a preparação do intermediário (1).

Produto final (Ic): o intermediário (9) é reagido com uma anilina $HN(R^p)(R^q)$ como descrito para a preparação do produto final (Ia).

3. Síntese partindo de éster de metila de N-Boc-trans-4-amina-L-prolina; por meio do éster intermediário (14)



Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido. $(R^{4a}) (R^{4b})N$ - é -NH-hidróxi C_{1-6} alquila, -N(C_{1-6} alquila)(hidróxi C_{1-6} alquila), -NH- C_{1-6} alquila, -NH-halo C_{1-6} alquila ou -NH- C_{1-6} alquil- C_{3-7} cicloalquila.

- 5 Intermediário (11): éster de metila de N-Boc-trans-4-amina-L-prolina é acoplado com um ácido carbônico Ar-COOH como descrito para a preparação do intermediário (4). As condições preferidas são BOP, DIPEA e DMF.

Intermediário (12): o intermediário (11) é desprotegido como descrito na preparação do intermediário (2).

- 10 Intermediário (13): uma amina $HN(R^p)(R^q)$ é reagida com brometo de bromoacetila em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila na presença de uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA e reagida sob uma atmosfera de argônio de 0°C a 50°C durante 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são THF e TEA.

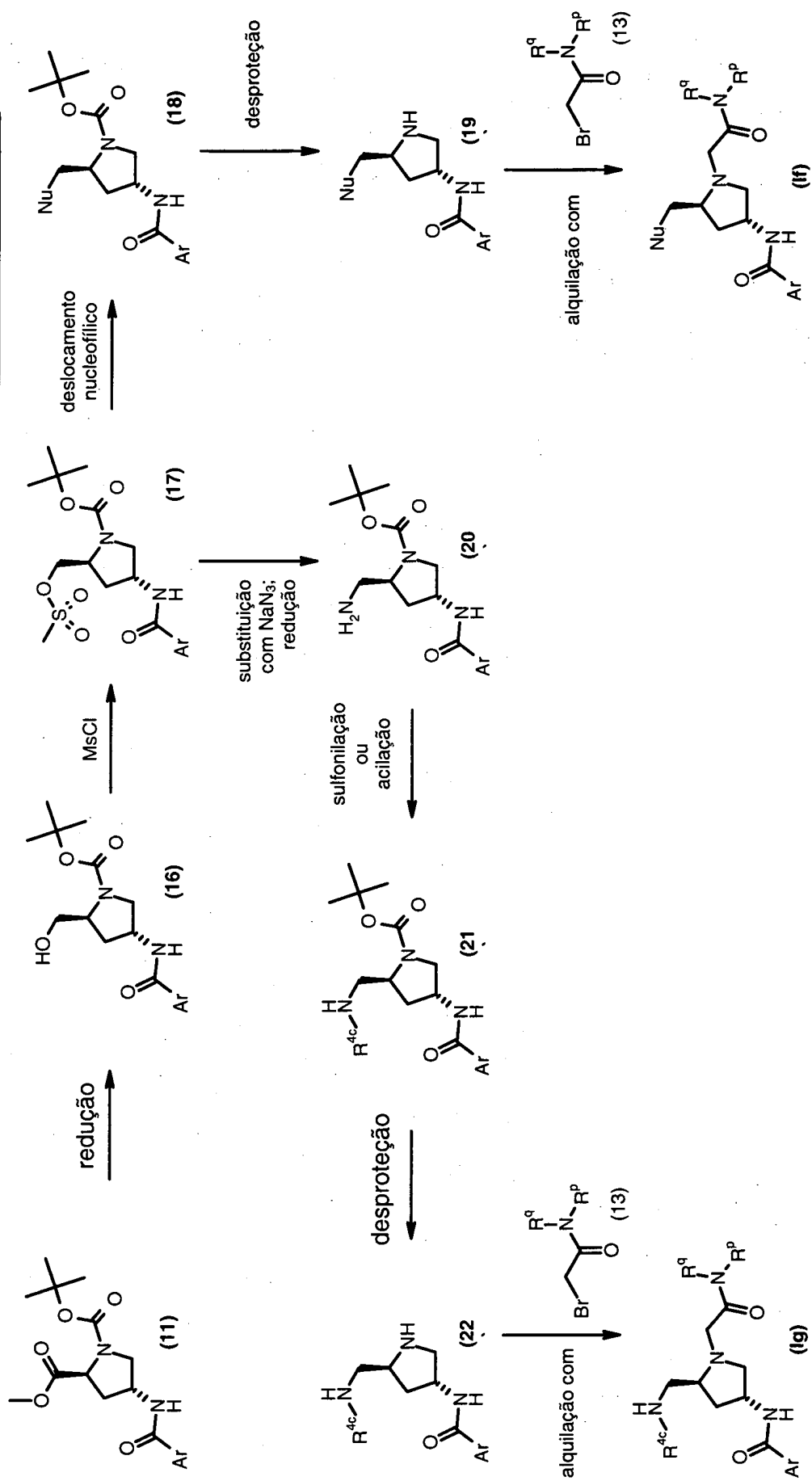
- 15 Intermediário (14): o intermediário (12) é alquilado com o intermediário (13) como descrito para a preparação do intermediário (1).

Intermediário (15): o intermediário (13) é hidrolizado como descrito para a preparação do intermediário (5).

- 20 Produto final (Ie): o intermediário (15) é acoplado com uma amina $HN(R^{4a})(R^{4b})$ como descrito para a preparação do intermediário (4).

Produto final (Id): o intermediário (14) é reduzido empregando-se agentes tais como $NaBH_4$, $NaBH_4/LiCl$ em solventes tal como MeOH, EtOH ou THF.

4. Síntese partindo de éster de metila de N-Boc-trans-4-amina-L-prolina; por meio do hidroximetila intermediário (16)



Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido. $(R^{4c})NH-$ é C_{1-6} alquil-sulfonilamino, ou C_{1-6} alquil-carbonilamino, e Nu é hidróxi, C_{1-6} alcóxi, halo C_{1-6} alcóxi, halo, heterociclila, C_{1-6} alquil-sulfonilamino,
 5 $(C_{1-6}$ alquil-sulfonil)(C_{1-6} alquila)amina, C_{1-6} alquil carbonilamino, amina substituído por di- C_{1-6} alquila, amina substituído por mono- C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquilamino, heterociclíl-amina, $(C_{3-7}$ cicloalquila)(C_{1-6} alquila)amina ou (heterociclíl)(C_{1-6} alquila)amina.

Intermediário (16): o intermediário (11) é reduzido como descrito para a preparação do produto final (14).
 10

Intermediário (17): o intermediário (16) é reagido com cloreto de metanossulfonila em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila na presença de uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA e reagido sob uma atmosfera de argônio de 0°C a 50°C durante 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são THF e TEA. As condições preferidas são DIPEA e cloreto de metileno.
 15

Intermediário (18): o intermediário (17) é reagido com um nucleófilo apropriado de acordo com os métodos gerais conhecidos *per se*, por exemplo igualmente conhecidos por aqueles versados na técnica e/ou como descrito posteriormente e/ou como descrito nos exemplos ou em analogia àqueles métodos. Por exemplo o mesilato (17) pode ser reagido com um excesso de uma amina primária ou secundária em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila. Se necessário, uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA pode ser adicionada. A reação prossegue de 0°C a 50°C dentro de 1 hora - 72 horas sob uma atmosfera de argônio. As condições preferidas são um excesso de amina de reação em THF. Alternativamente, o mesilato (17) pode ser reagido com o sal de sódio ou o sal de potássio de um álcool em DMF, THF ou o álcool correspondente como solvente. Se não comercialmente disponível, o alcoolato é obtido pela desprotonação do álcool com NaH em DMF ou THF. Após a adição do mesilato, a reação prossegue de 0°C a 50°C dentro de 1 hora - 72 horas sob uma atmosfera de argônio. Alternativamente, o mesilato (17) pode ser reagido com o sal de sódio
 20
 25
 30

de um lactam que é gerado pela desprotonação com NaH em DMF ou THF. Após a adição do mesilato (17), a reação em seguida prossegue de 0°C a 50°C dentro de 1 hora - 72 horas sob uma atmosfera de argônio.

Intermediário (19): o intermediário (18) é desprotegido como descrito na preparação do intermediário (2).

Produto final (If): o intermediário (19) é alquilado com o intermediário (13) como descrito para a preparação do intermediário (1).

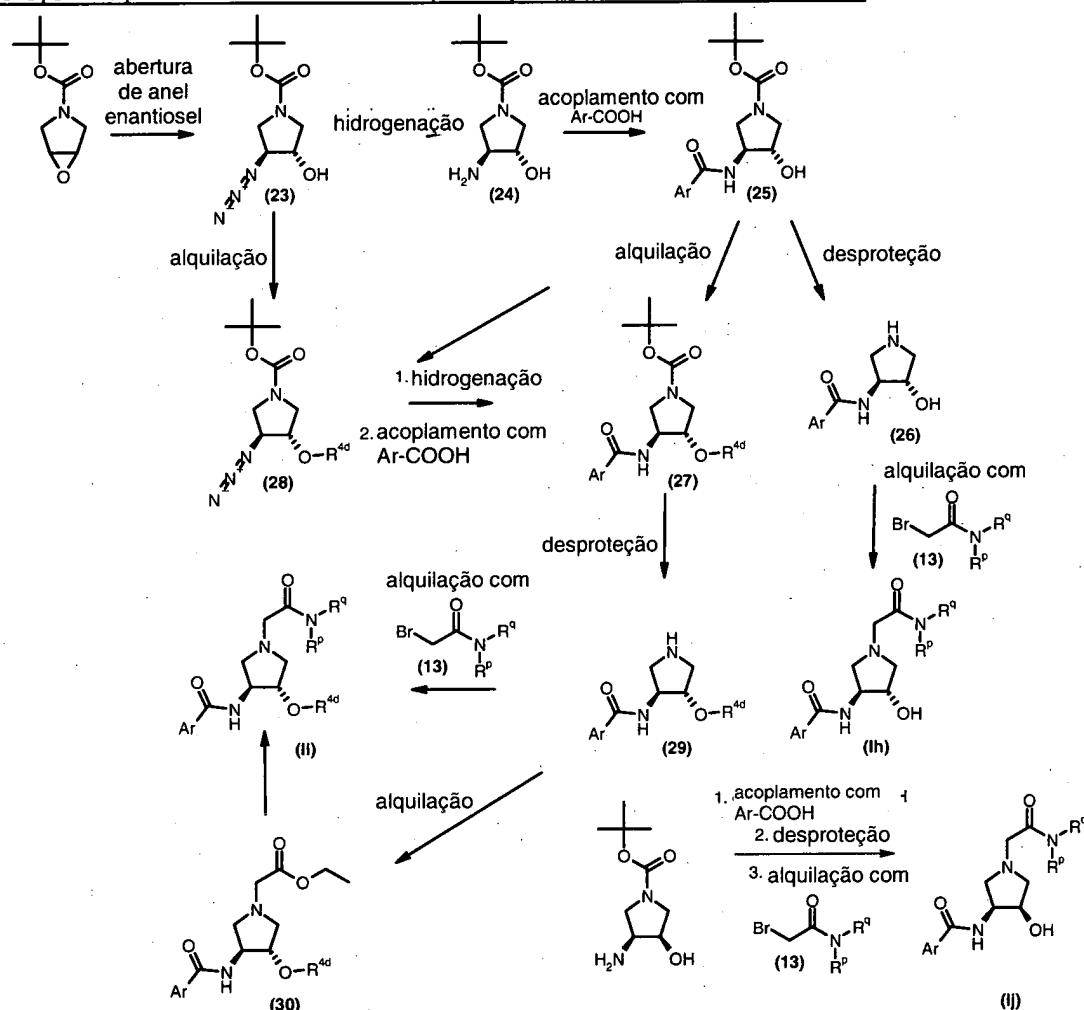
Intermediário (20): o mesilato (17) é reagido com NaN₃ em DMF. O intermediário de azida resultante é em seguida reduzido em uma reação *Staudinger* com PPh₃ em H₂O/THF ou alternativamente hidrogenado com hidrogênio sob pressão normal ou transferindo-se hidrogenação com um catalisador tal como PtO₂, Pd-C ou níquel *Raney* em solventes tal como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc ou misturas destes. As condições *Staudinger* são preferidas.

Intermediário (21): o intermediário (20) é reagido com um cloreto de acila ou um cloreto de sulfonila em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila na presença de uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA. A reação prossegue de 0°C a 50°C dentro de 1 hora - 72 horas sob uma atmosfera de argônio. As condições preferidas são TEA e cloreto de metileno.

Intermediário (22): o intermediário (21) é desprotegido como descrito na preparação do intermediário (2).

Produto final (Ig): o intermediário (22) é alquilado com o intermediário (13) como descrito para a preparação do intermediário (1).

5. Síntese partindo de éster de terc-butila de ácido 6-oxa-3-aza-bi-clo[3.1.0]hexano-3-carboxílico; compostos de hidróxi + alcóxi



Ar no esquema é Y³-Y²- como anteriormente definido. R^p no es-

- 5 quema é hidrogênio e R^q no esquema é -X²-X³ como anteriormente definido. R^{4d} é C₁₋₆ alquila, halo C₁₋₆ alquila ou -C₁₋₆ alquil-OH.

Intermediário (23): éster de terc-butila de ácido 6-Oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico é submetido a uma abertura de anel enantiosseletiva com azida de trimetilsilila em analogia a S.E. Schaus, J.F. Lar-

- 10 row, E.N. Jacobsen em *Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(12), 4197.

Intermediário (24): o intermediário (23) é hidrogenado com hidrogênio sob pressão normal ou por transferência de hidrogenação com um catalisador tal como PtO₂, Pd-C ou níquel *Raney* em solventes tal como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc ou misturas destes. Alternativamente, a azida po-

- 15 de ser convertida na amina correspondente por tratamento com trifenilfosfina

em H₂O/THF. As condições preferidas são hidrogenação com hidrogênio na presença de PtO₂ em MeOH como solvente.

5 Intermediário (25): o intermediário 24 é acoplado com um ácido carbônico Ar-COOH como descrito para a preparação do intermediário (4). As condições preferidas são BOP, DIPEA e DMF.

Intermediate (26): o intermediário (25) é desprotegido como descrito para a preparação do intermediário (2).

Produto final (Ih): o intermediário (26) é alquilado com o intermediário (13) como descrito para a preparação do intermediário (1).

10 Intermediário (27): o intermediário (25) é alquilado com um haleto de alquila apropriado promovendo-se a reação com Ag(I)₂O em um solvente tal como tolueno, THF ou acetonitrila. Temperaturas elevadas acima do ponto de ebulição dos respectivos solventes, adição múltipla de haleto de alquila e tempos de reação prolongados até 6 dias foram requeridos a fim de conduzir a
15 reação à conclusão.

Alternativamente, o álcool pode ser desprotonado com tratamento com hidreto de sódio em DMF durante 1 hora e em seguida reagido com um haleto de alquila apropriado ou triflato durante 1 hora - 48 horas.

O intermediário (27) pode também ser obtido pela alquilação do
20 intermediário (23). A alquilação pode ser realizada da mesma forma como a alquilação do intermediário (25). Subseqüentemente, o intermediário (28) é hidrogenado como descrito para a preparação do intermediário (24) e acoplado com um ácido carbônico Ar-COOH como descrito para a preparação do intermediário (4). As condições preferidas são H₂, PtO₂ em MeOH para a
25 hidrogenação e BOP, DIPEA e DMF para a etapa de acoplamento.

Intermediário (29): o intermediário (27) é convertido no intermediário (29) como descrito para a preparação do intermediário (2).

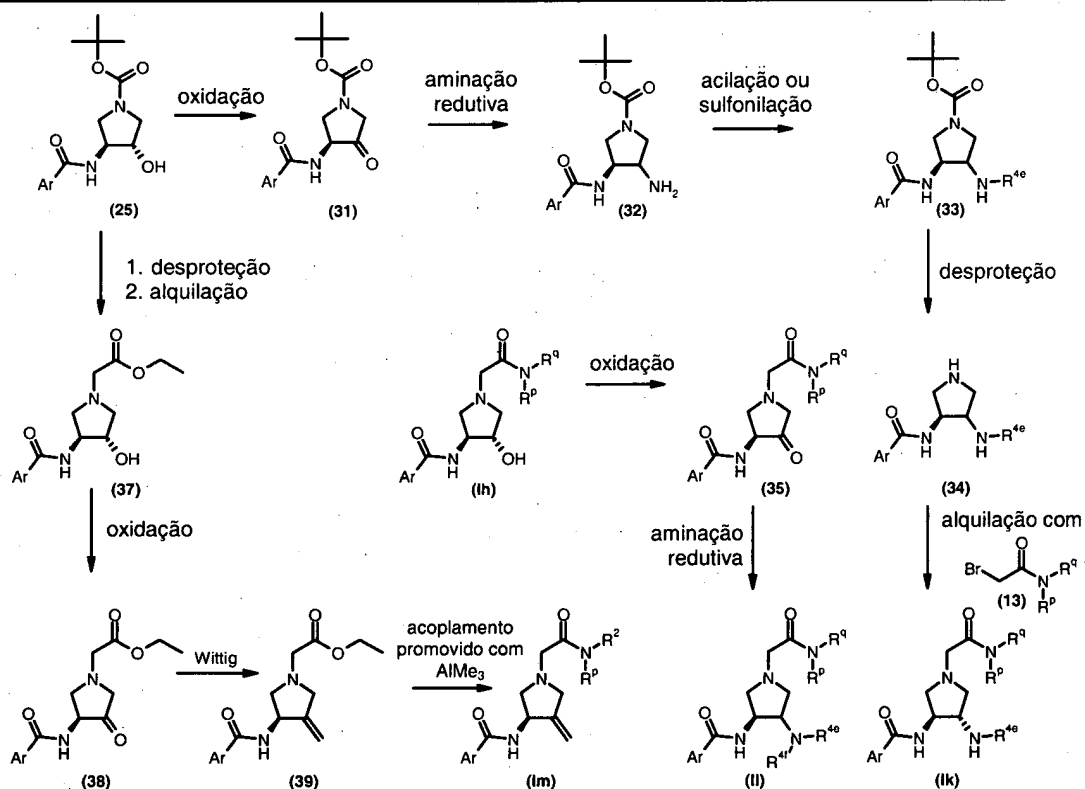
Produto final (Ii): o intermediário (29) é alquilado com o intermediário (13) como descrito para a preparação do intermediário (1).

30 Alternativamente, o produto final (Ii) pode ser obtido pela alquilação do intermediário (29) com etiléster de ácido bromoacético como descrito para a preparação do intermediário (1). O intermediário (30) é em seguida

reagido com uma anilina $\text{HN}(\text{R}^p)(\text{R}^q)$ como descrito para a preparação do produto final (Ia).

Produto final (Ij): éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-amina-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (descrito por S.E. Schaus, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen em *Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(12), 4197) foi reagido com um ácido carbônico Ar-COOH , em seguida desprotegido e finalmente alquilado com o intermediário (13) empregando-se os procedimentos descritos para a preparação dos intermediários (4), (2) e (1) respectivamente.

6. Síntese partindo de éster de terc-butila de ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico; sínteses por meio de ceto intermediário



Ar no esquema é $\text{Y}^3\text{-Y}^2\text{-}$ como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $\text{-X}^2\text{-X}^3$ como anteriormente definido. (R^{4e}) $(\text{R}^{4f})\text{N-}$ é amina substituído por di- C_{1-6} alquila, amina substituído por di-halo C_{1-6} alquila, $(\text{C}_{1-6}$ alquilcarbonil) $(\text{C}_{1-6}$ alquila)amina-, $(\text{C}_{1-6}$ alcóxi-carbonil) $(\text{C}_{1-6}$ alquila)amina- ou $(\text{C}_{1-6}$ alquilsulfonil) $(\text{C}_{1-6}$ alquila)amina-, $(\text{R}^{4e})\text{NH-}$ é amina substituído por mono- C_{1-6} alquila, amina substituído por mono-halo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-sulfonilamino- ou C_{1-6} alquil-carbonilamino-.

Intermediário (31): o intermediário (25) é oxidado empregando-se o procedi-

mento *Parikh-Doering* (complexo trióxido de enxofre-piridina, TEA, DM-SO/cloreto de metileno). A reação prossegue de 0°C - temperatura ambiente durante 2 - 18 horas sob uma atmosfera de argônio.

Intermediário (32): o intermediário (31) é submetido à aminação redutiva com um sal de amônio tal como acetato de amônio ou cloreto de amônio empregando-se um agente de redução tal como, por exemplo, NaBH₄, LiBH₄, Li(CN)BH₃ ou Na(CN)BH₃ em um solvente tal como um álcool, por exemplo, MeOH ou um éter, por exemplo, THF. Um ácido Lewis tal como Ti(OiPr)₄ pode ser adicionado para facilitar a reação. Neste caso o sal de amônio deve ser liberado com uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA. A reação prossegue em uma temperatura de -10 a 60°C. As condições preferidas são Ti(OiPr)₄, DIPEA, NaBH₄ e EtOH. Os produtos obtidos consistem em uma mistura de epímeros no centro estéreo recentemente formado.

Intermediário (33): o intermediário (32) é reagido com um cloreto de acila ou um cloreto de sulfonila em um solvente tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou acetonitrila na presença de uma base orgânica tal como TEA ou DIPEA. A reação prossegue de 0°C a 50°C dentro de 1 hora - 72 horas sob uma atmosfera de argônio. As condições preferidas são TEA e cloreto de metileno.

Intermediário (34): o intermediário (33) é convertido no intermediário (34) como descrito para a preparação do intermediário (2).

Produto final (Ik): o intermediário (34) é alquilado com o intermediário (13) como descrito para a preparação do intermediário (1).

Intermediário (35): o produto final (Ih) é oxidado como descrito para a preparação do intermediário (31).

Produto final (II): o intermediário (35) é submetido a aminação redutiva com uma amina comercial empregando-se um agente de redução tal como, por exemplo, NaBH₄, LiBH₄, Li(CN)BH₃ ou preferivelmente Na(CN)BH₃ em um solvente tal como um álcool, por exemplo, MeOH ou um éter, por exemplo, THF e um ácido, por exemplo, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ ou um ácido carboxílico, preferivelmente CH₃COOH em uma temperatura de -10 a 60°C, preferivelmente a 20°C durante 1 - 40 horas. Os produtos obtidos consistem em uma

mistura de epímeros no centro estéreo recentemente formado.

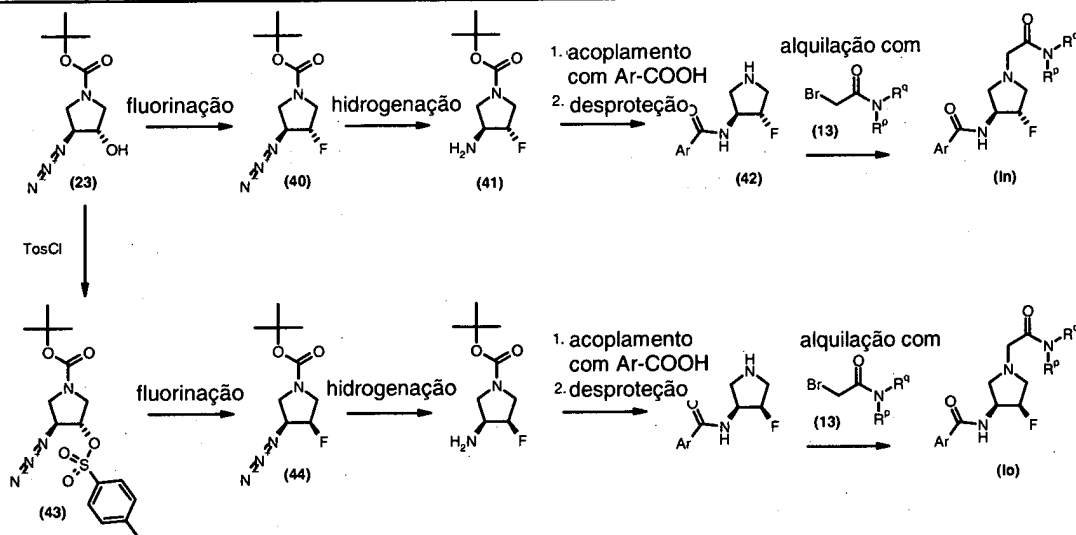
Intermediário (39): o grupo de proteção Boc do intermediário (25) é clivado como descrito para a preparação do intermediário (2), em seguida a amina liberada é alquilada com etiléster de ácido bromoacético como descrito para a preparação do intermediário (1).

Intermediário (38): o intermediário (37) é oxidado como descrito para a preparação do intermediário (31).

Intermediário (39): o intermediário (38) é convertido no derivado de exometileno sob condições *Wittig* empregando-se brometo de metiltrifenilfosfônio na presença de uma base tal como terc-butilato de potássio ou hidreto de sódio em um solvente tal como THF ou DMSO. Alternativamente, o grupo exometileno pode ser introduzido empregando-se reagentes como o reagente *Tebbe*, *Petasis* ou *Nysted*.

Produto final (Im): o intermediário (39) é reagido com uma anilina $\text{HN}(\text{R}^p)(\text{R}^q)$ como descrito para a preparação do produto final (Ia).

7. Síntese partindo de éster de terc-butila de ácido 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico; derivados de flúor



Ar no esquema é $\text{Y}^3\text{-Y}^2$ como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $\text{-X}^2\text{-X}^3$ como anteriormente definido.

Intermediário (40): o intermediário (23) é fluorinado com trifluoreto de bis(2-metoxietil)amina-enxofre de acordo com um método descrito por D. Bouzard e outros em *J.Med.Chem.* 1990, 33, 1344-1353.

Intermediário (41): o intermediário (40) é reduzido como descrito para a pre-

paração do intermediário (24).

Intermediário (42): o intermediário (41) é acoplado com ácido carbônico de arila como descrito para a preparação do intermediário (4). Em seguida o grupo Boc é clivado como descrito para a preparação do intermediário (2).

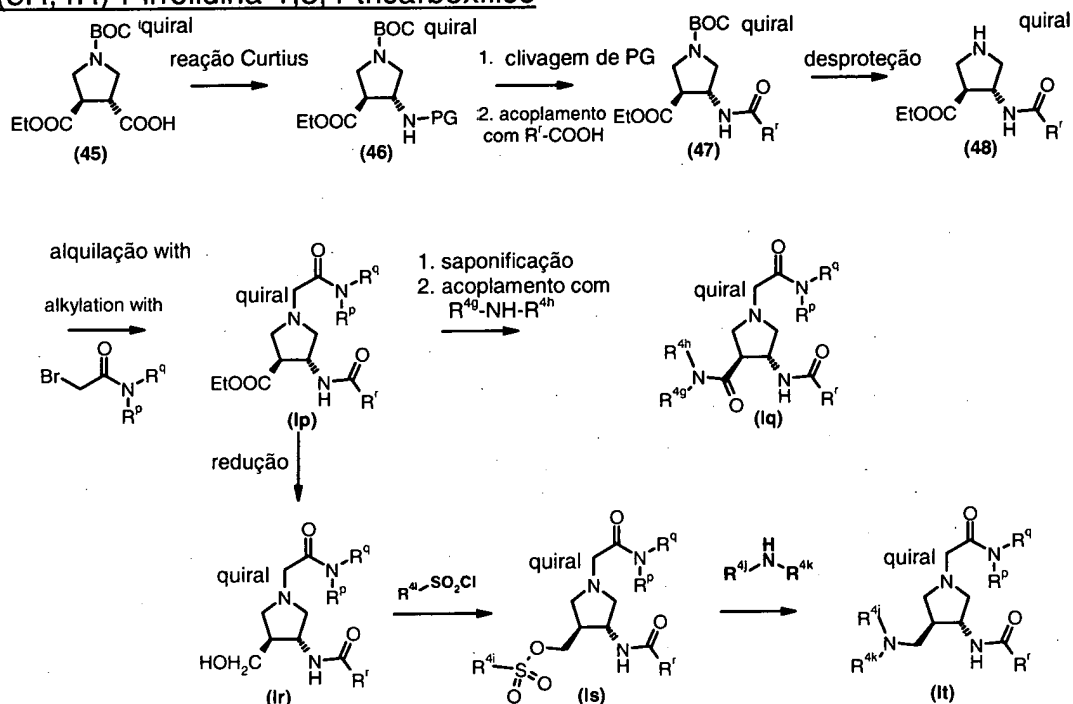
- 5 Produto final (In): o intermediário (42) é alquilado com o Intermediário (13) como descrito para a preparação do intermediário (1).

Intermediário (43): o intermediário (23) é reagido com cloreto de 4-toluolenossulfonila como descrito para a preparação do intermediário (17).

- 10 Intermediário (44): o intermediário (43) é reagido com um sal de fluoreto tal como fluoreto de tetrabutyl amônio, hidrofluoreto de trietilamônio, fluoreto de cézio ou trifenildifluorossilicato de tetrabutylamônio em um solvente tal como THF, EtOAc, acetonitrila ou DMF. A reação prossegue a -10°C a 100°C durante 2 - 18 horas sob uma atmosfera de argônio. As condições preferidas são 1M de fluoreto de tetrabutylamônio em THF.

- 15 Produto final (Io): o intermediário (44) é convertido no produto final (Io) empregando-se procedimentos análogos como descrito para a preparação do produto final (In).

8. Síntese partindo de éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,4R)-Pirrolidina-1,3,4-tricarboxílico



- R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido. PG significa um grupo de proteção. R^f no esquema é Y^3-Y^2 como anteriormente definido. $(R^{4g})(R^{4h})N-$ é $-NH$ -hidróxi C_{1-6} alquila, $-N(C_{1-6} \text{ alquila})(\text{hidróxi } C_{1-6} \text{ alquila})$, $-NH-C_{1-6} \text{ alquila}$, $-NH$ -halo $C_{1-6} \text{ alquila}$ ou $-NH-C_{1-6} \text{ alquil-}C_{3-7} \text{ cicloalquila}$. R^{4i} é C_{1-6} alquila. $(R^{4j})(R^{4k})N-$ é C_{1-6} alquil-sulfonilamino-, $(C_{1-6} \text{ alquil-sulfonil})(C_{1-6} \text{ alquila})$ amina-, C_{1-6} alquil-carbonilamino-, amina substituído por di- C_{1-6} alquila, amina substituído por mono- C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquilamino-, heterociclil-amina-, $(C_{3-7} \text{ cicloalquila})(C_{1-6} \text{ alquila})$ amina- ou $(\text{heterociclil})(C_{1-6} \text{ alquila})$ amina-.

Intermediário (45): a síntese do intermediário (45) é descrita em R. M. Rodriguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding, *Tetrahedron Asymmetry*, 14, 2003, 1547-1551.

Intermediário (46): o ácido carboxílico de partida é reagido com um reagente de transferência de diazo tal como azida de difenilfosforila, azida de sódio, azida de 4-acetamidobenzeno sulfonila, azida de p-tolueno sulfonila, etc. na presença de um álcool adequado tal como álcool de benzila (para produzir Z), (4-metoxifenil) metanol (para produzir MOZ), 9-fluorenilmétanol (para produzir Fmoc), 2-(trimetilsilil) etanol (para produzir Teoc) em um solvente

orgânico tal como tolueno, acetonitrila, DMF, DMA, NMP, DMSO em temperatura elevada entre 50-120°C para produzir o intermediário (46) protegido correspondente dentro de 3 - 24 horas. Preferido é azida de difenilfosforila na presença de 2-(trimetilsilil) etanol em tolueno entre 70-90°C dentro de 8 - 18 horas.

5 Intermediário (47): a clivagem do grupo de proteção PG é realizada por métodos conhecidos tal como hidrogenação para Z, tratamento com ácidos fracos para MOZ tal como TFA ou ácido tolueno sulfônico, tratamento com fluoretos para Teoc em um solvente adequado tal como acetonitrila, THF, etanol, metanol, dioxano, etc. Preferido é o tratamento do intermediário protegido Teoc (46) com TBAF em acetonitrila em temperatura elevada entre 40-80°C. Após a desproteção um ácido carboxílico ativado é adicionado à mistura de reação para produzir diretamente o intermediário (47) entre 0-100°C durante 3 - 72 horas. Os reagentes de ativação são CDI, EDCI, BOP, BOP-10 CI, TBTU, EDCI/HOBt, EDCI/DMAP, cloroformiato de isobutila, etc. na presença de uma base como TEA, DIPEA, N-metilmorfolina etc. de 0°C a 100°C dentro de 2 - 72 horas. Preferidos são CDI e cloroformiato de isobutila na presença de DIPEA ou N-metilmorfolina a 25 - 80°C em acetonitrila durante 18 - 72 horas.

20 Intermediário (48): a desproteção do intermediário (47) é efetuada pelo tratamento com um ácido mineral tal como HCl, HBr, H₂SO₄ ou H₃PO₄ ou um ácido carbônico tal como TFA, em um solvente tal como CH₂Cl₂, dioxano ou HOAc de 0 a 60°C. As condições preferidas são HCl a 4N em dioxano a 25°C.

25 Produto final (Ip): a amina (48) é dissolvida em um solvente adequado tal como THF, acetonitrila ou DMF e tratada com o intermediário (13) na presença de uma base como TEA ou DIPEA e reagida sob uma atmosfera de argônio de 0°C a 50°C durante 1 hora - 72 horas. As condições preferidas são THF e TEA.

30 Produto final (Iq): o éster (Ip) é dissolvido em um solvente adequado como metanol, etanol, THF, água e tratado com LiOH, NaOH ou KOH durante 0,5 - 24 horas a 0 - 80°C para produzir o correspondente sal de Li, Na ou K do

ácido carboxílico. Este carboxilato é ativado reagido com uma amina R^{4g} -NH- R^{4h} como descrito para o intermediário (47). As condições preferidas são DMF, THF e CDI a 25°C.

Produto final (Ir): o éster (Ip) é dissolvida em um solvente adequado tal como

- 5 THF, metanol, etanol, isopropanol e reduzido com um agente de redução apropriado tal como $NaBH_4$ ou $LiBH_4$ a 0 - 80°C durante 1 - 72 horas. Preferido é $NaBH_4$ em etanol a 25°C durante 72 horas.

Produto final (Is): o álcool (Ir) é dissolvido em um solvente adequado tal como diclorometano, THF, acetonitrila, piridina e tratado com um sulfonylchloro

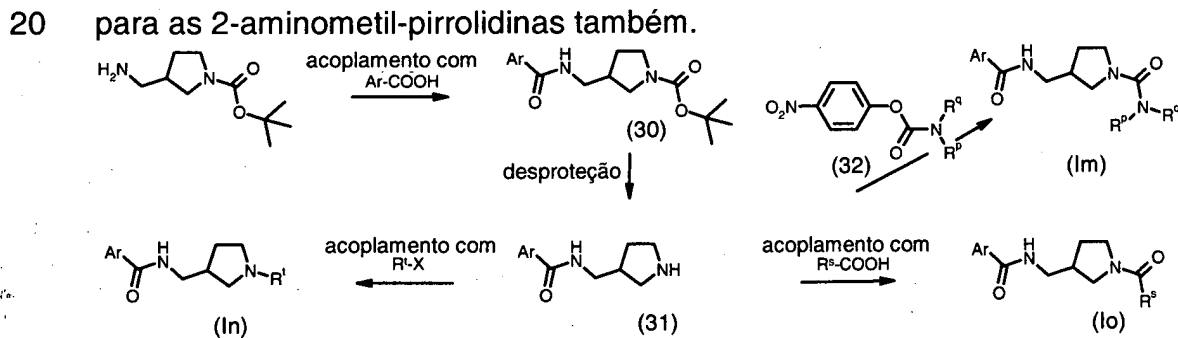
- 10 apropriado na presença de uma base apropriada tal como DIEA, TEA ou piridina a -10-80°C durante 0,5 - 48 horas. As condições preferidas são diclorometano e piridina a 0 - 25°C durante 18 - 48 horas.

Produto final (It): o sulfato (Is) é dissolvido em um solvente adequado tal como THF, DMF, NMP, DMA, acetonitrila e tratado com um excesso de uma

- 15 amina apropriada a 25 - 120°C durante 2 - 72 horas. As condições preferidas são DMF a 25°C durante 72 horas.

9. Síntese de 2- e 3-aminometil-pirrolidinas

O esquema seguinte descreve apenas as 3-aminometil-pirrolidinas. As mesmas seqüências de reação e condições foram aplicadas para as 2-aminometil-pirrolidinas também.



Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido. R^s e R^t no esquema são $-X^2-X^3$ como anteriormente definido.

- 25 Intermediário (49): a amina de partida é reagida com um ácido carbônico Ar-COOH em um solvente adequado tal como CH_2Cl_2 , DMF, acetonitrila, THF. A ativação é efetuada por um reagente de acoplamento de amida tal como BOP, BOP-Cl, TBTU, EDCI, EDCI/DMAP e um aditivo tal como HOBT, N-

hidroxissuccinimida ou N-hidróxi-2-piridona na presença de uma base como TEA, DIPEA, N-metilmorfolina etc. de 0°C a 100°C. Os tempos de reação variaram de 1 hora a 72 horas. As condições preferidas são THF, EDCI, HOBT e TEA a 60°C.

- 5 Intermediário (50): a desproteção do intermediário (49) é efetuada pelo tratamento com um ácido mineral tal como HCl, HBr, H₂SO₄ ou H₃PO₄ ou um ácido carbônico tal como TFA, em um solvente tal como CH₂Cl₂, dioxano ou HOAc de 0 a 60°C. As condições preferidas são TFA em CH₂Cl₂ a 22°C.

- 10 Intermediário (51): a preparação do intermediário (51) é realizada em um solvente adequado tal como CH₂Cl₂, DMF, THF. A ativação da amina HN(R^p)(R^q) é efetuada com um cloroformiato tal como cloroformiato de fenila, cloroformiato de 2-nitrofenila- ou 4-nitrofenila, e uma base como, DIPEA, N-metilmorfolina, piridina etc. de 0°C a 40°C. As condições preferidas são CH₂Cl₂/DMF, cloroformiato de 4-nitrofenila e piridina a 22°C.

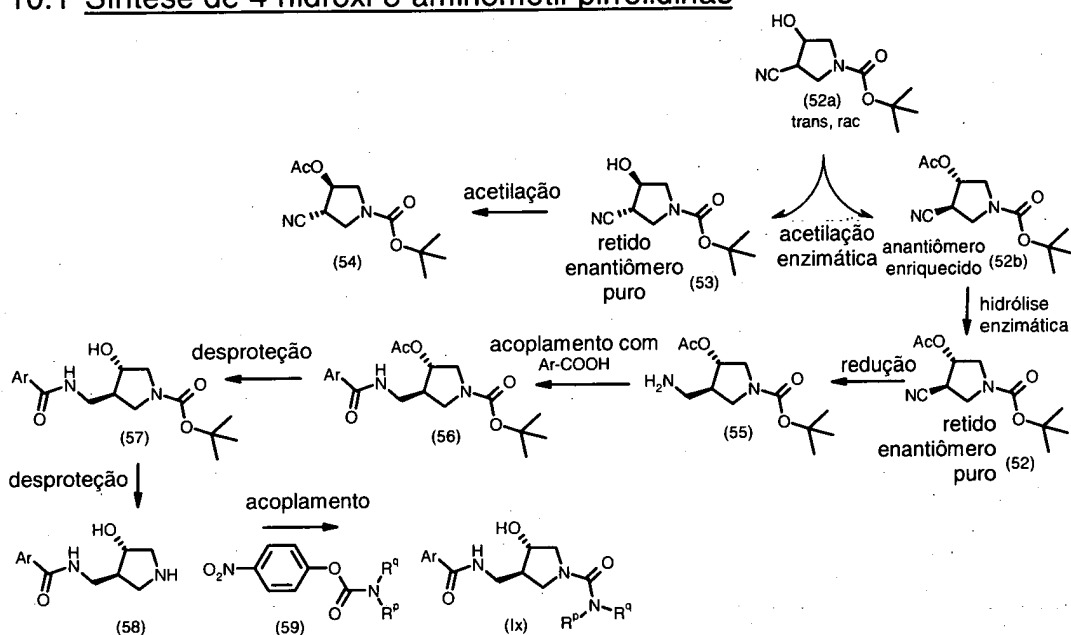
- 15 Produto final (lu): o intermediário (50) é reagido com o intermediário (51) em um solvente adequado tal como DMF, DMSO, THF de 0 a 120°C. As condições preferidas são DMF a 80°C.

Produto final (lv): o intermediário (50) é reagido com a ácido carbônico R^s-COOH sob as condições descritas para a preparação do intermediário (49).

- 20 Produto final (lw): o intermediário (50) é reagido em analogia a M. Hepperle e outros (Tetrahedron Letters, 2002, 43, 3359) com um composto aromático halogenado R^t-X, uma vez que X igual a Cl, Br, I em um solvente adequado tal como tolueno, DMF, THF. O acoplamento é efetuado preferivelmente com um catalisador tal como rac-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina e um aditivo tal como complexo de cloróformio de tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio
- 25 e uma base tal como KO-tBu ou NaOt-Bu de 20 a 120°C. Preferido é X igual a I em THF/tolueno, NaO-tBu a 90°C.

10. Síntese de 3-aminometil-pirrolidinas 4-substituídas

10.1 Síntese de 4-hidróxi-3-aminometil-pirrolidinas



Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como anteriormente definido. R^P no es-

5 quema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido.

Intermediários (53) e (52b): o éster de terc-butila de ácido trans, rac-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico de partida (52a), preparado de acordo com C. Y. Hong e outros (Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 4399), por D. J. Kim e outros (Journal of Medicinal Chemistry, 1997, 40, 3584) ou por S. U. Hansen & M. Bols (Acta Chemica Scandinavica, 1997, 52, 1214), é resolvido por acetilação enantiosseletiva. As condições preferidas são Lipase AK em solvente orgânico anidro empregando-se acetato de vinila como o doador de acila e um grau de conversão além de 50%. A separação cromatográfica dos produtos de reação fornece o retido (R,R)-álcool enantiomericamente puro (53) e o acetato (52b) enantiomericamente enriquecido.

15

Intermediário (54): o intermediário (53) quiral é acetilado por métodos enzimáticos ou químicos convencionais para fornecer o respectivo (R,R)-acetato (54) em excesso enantiomérico elevado.

20 Intermediário (52): o Intermediário (52b) enantiomericamente enriquecido (ou, alternativamente, acetato trans-racêmico) é submetido a uma hidrólise enzimática enantiosseletiva. Preferencialmente lipase de *Candida antarctica*,

forma B, é aplicada a uma vigorosamente agitada emulsão de substrato/tampão mantida constante próxima do pH neutro empregando-se um pH-stato. Após a extração dos produtos de reação e separação cromatográfica o retido (S,S)-acetato enantiomericamente puro (52) é obtido.

- 5 Intermediário (55): o intermediário (52) é hidrogenado com hidrogênio sob pressão normal ou elevada ou por transferência de hidrogenação com um catalisador tal como PtO_2 ou Pd-C ou reduzido com diborano em solventes tal como MeOH, EtOH, H_2O , dioxano, THF, HOAc ou misturas destes. As condições preferidas são hidrogenação com hidrogênio sob pressão normal
- 10 na presença de PtO_2 em EtOH como solvente.

Intermediário (56): o intermediário (55) é reagido com um ácido carbônico Ar-COOH de acordo com o procedimento para a preparação do intermediário (49).

- Intermediário (57): o intermediário (56) é desprotegido com K_2CO_3 em MeOH/ H_2O ou preferivelmente em 50% de amônia em MeOH.
- 15

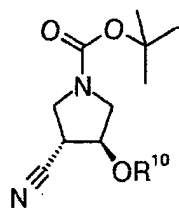
Intermediário (58): o intermediário (57) é desprotegido de acordo com o procedimento para a preparação do intermediário (50).

Produto final (Ix): o intermediário (58) é acoplado com o intermediário (59) de acordo com o procedimento para a preparação do Produto final (Iu).

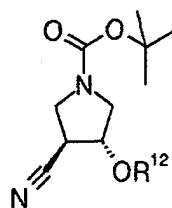
- 20 A seqüência de reação do intermediário (52) através do produto final (Ix) pode, opcionalmente, também ser realizada iniciando do Intermediário (54) antípoda.

Preparação de derivados de (S,S)-N-Boc-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina e derivados de (R,R)-N-Boc-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina.

- 25 Os derivados de (S,S)-N-Boc-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina da fórmula (X) e os derivados de (R,R)-N-Boc-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina da fórmula (XI) são empregados como intermediários para preparar os compostos da fórmula (I).



X



XI

Na fórmula (X), R¹⁰ é hidrogênio ou um grupo acila da fórmula -COR¹¹ na qual R¹¹ é C₁₋₅ alquila ou C₁₋₃ alquila substituída. O termo "C₁₋₅ alquila" como empregado para R¹¹ denota um radical de alquila monovalente de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a cinco átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, n-butila, isobutila, n-pentila e isopentila. Uma C₁₋₅ alquila preferida é metila, etila ou n-propila. O termo "C₁₋₃ alquila substituída" como empregado para R¹¹ denota um radical de alquila monovalente de cadeia reta, tendo de um a três átomos de carbono substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidróxi, C₁₋₆ alcóxi e halogênio, tais como clorometila e metoximetila.

Na fórmula (XI), R¹² é hidrogênio ou um grupo acila da fórmula COR¹³ na qual R¹³ é C₁₋₅ alquila. O termo "C₁₋₅ alquila" como empregado para R¹³ denota um radical de alquila monovalente de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a cinco átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, n-butila, isobutila, n-pentila e isopentila. Uma C₁₋₅ alquila preferida é metila, etila ou n-propila.

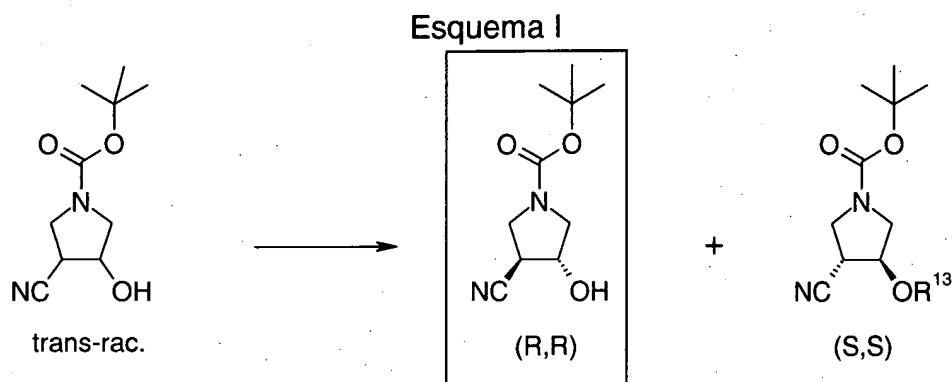
Estes intermediários podem ser preparados através de procedimentos quimioenzimáticos com base na resolução racêmica cinética descrita abaixo.

Como nenhuma enzima foi encontrada o que simultaneamente gerou ambos, (R,R)- e o enantiômero configurado (S,S)- em excesso enantiomérico elevado (>95% ee) em um processo de resolução racêmico cinético, as duas antípodas têm sido produzidas em dois processos separados, cada um como o enantiômero retido.

Os dois processos enzimáticos são os seguinte:

1. Acilação enzimática enantiosseletiva de N-Boc-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina trans-racêmica em solvente orgânico anidroso empregando-se um éster

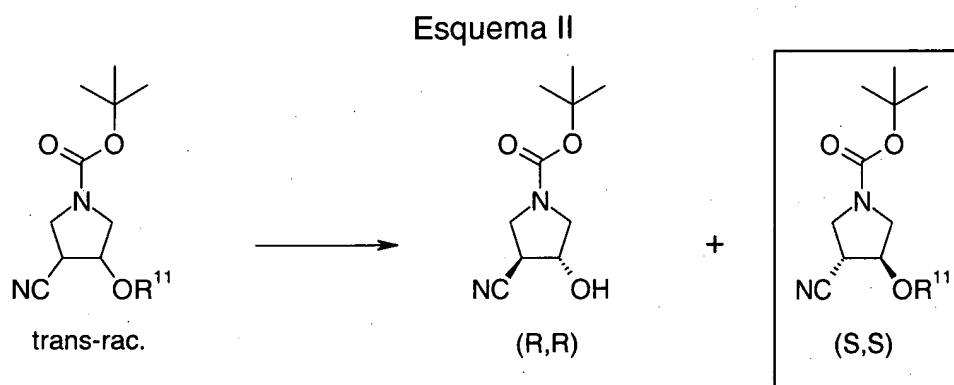
de enol como o doador de acila como delineado no Esquema I.



Esquema I

em que R^{13} possui o significado descrito anteriormente; e

- 5 2. hidrólise enantiosseletiva de N-Boc-3-ciano-4-acilóxi-pirrolidina trans-racêmica em um tampão aquoso de acordo com o Esquema II



em que R^{11} possui o significado descrito anteriormente.

- 10 A acilação do substrato de álcool trans-racêmico por métodos químicos convencionais induz ao substrato de acilóxi trans-racêmico para a hidrólise enzimática enantiosseletiva (Esquema II).

- 15 A acilação enzimática enantiosseletiva (Esquema I) é realizada contactando-se uma preparação de enzima quase anidrosa com o substrato de álcool dissolvido em um solvente orgânico contendo um doador de acila.
- 20 A mistura de reação é agitada até o álcool retido ter alcançado um excesso enantiomérico elevado (>50% de conversão). As enzimas adequadas são lipases, preferencialmente as lipases de *Pseudomonas*, mais preferivelmente as lipases de *Pseudomonas fluorescens*, um representante preferido do qual é comercialmente disponível por Lipase AK de Amano Enzymes Inc. (Japão). Os doadores de acila adequados são comercialmente disponíveis

ésteres ativados tais como enolésteres, preferivelmente acilatos de vinila. Os solventes orgânicos adequados são éteres (por exemplo, TBME, $i\text{Pr}_2\text{O}$) ou ésteres (por exemplo, EtOAc), opcionalmente também misturas de solventes podem ser empregadas. O doador de acila e solvente podem ser empregados em uma ampla relação. O conteúdo de água do sistema é menor do que 1% (v/v). Após o término de reação, os produtos de reação são preparados convencionalmente filtrando-se a enzima suspensa, evaporando-se o filtrado e separando-se os produtos por cromatografia ou extração contracorrente de líquido-líquido.

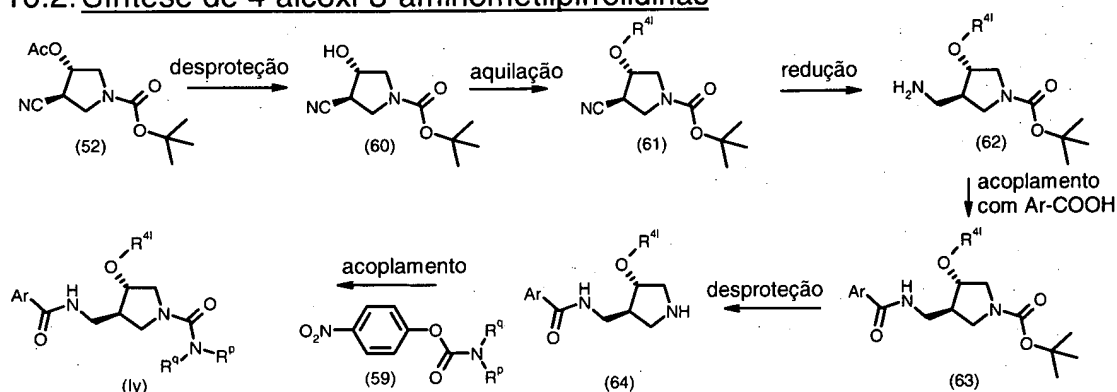
10 O (R,R)-álcool enantiomericamente puro retido, pode ser derivatizado com um grupo de proteção de álcool convencional de acordo com procedimentos sintéticos usuais. Preferivelmente, o grupo de proteção é um grupo acila para gerar compostos da fórmula XI contendo um grupo acila da fórmula $-\text{COR}^{13}$ com R^{13} como definido acima.

15 A hidrólise enantiosseletiva (Esquema II) é realizada contactando-se uma enzima com o enantiomericamente enriquecido (obtido acima) ou, alternativamente, aciloxissubstrato racêmico emulsificado em um tampão aquoso por agitação vigorosa até o acilato retido ter alcançado um excesso enantiomérico elevado (>50% de conversão). As enzimas adequadas são lipases de *Candida antarctica* (forma B), *Candida cylindracea* (reclassificada como *rugosa*), *Pseudomonas fluorescens* ou proteases de *Aspergillus sojae*, preferivelmente lipase de *Candida antarctica* (forma B) representantes preferidos os quais são Lipozyme CALB L comercialmente disponíveis de Novozymes (Denmark) ou Chirazyme L-2 de Roche Applied Sciences (Alema-
25 nha). Os tampões adequados são os tampões convencionais comumente empregados em bioquímica na faixa de pH 5 - 9, preferivelmente 7 - 8. O pH da mistura de reação é mantido constante no curso da reação pela adição de uma base, preferivelmente solução de NaOH ou KOH. Opcionalmente, o substrato deve ser dissolvido em um solvente orgânico, preferivelmente al-
30 gum imiscível em água. Uma temperatura menor (<20°C) deve ser empregada para realçar a seletividade da enzima. Como uma alternativa, as enzimas podem ser empregadas na forma imobilizada. Após o término da reação

(isto é, acetato retido com >98% ee), os produtos de reação são preparados convencionalmente por extração e separados um do outro por cromatografia ou extração contracorrente de líquido-líquido.

- 5 Subseqüentemente, o retido, enantiomericamente puro (S,S)-
 5 acilato pode ser hidrolizado pelos procedimentos usuais para gerar um composto da fórmula (X) com hidrogênio como R^{10} .

10.2. Síntese de 4-alcóxi-3-aminometilpirrolidinas



- Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido.
- 10 R^{4l} no esquema é C_{1-6} alquila, halo C_{1-6} alquila ou $-C_{1-6}$ alquil-OH.

Intermediário (60): o intermediário (52) é desprotegido de acordo com o procedimento para a preparação do Intermediário (57).

- Intermediário (61): o intermediário (60) é alquilado com um haleto de alquila apropriado promovendo-se a reação com $Ag(I)_2O$ em um solvente tal como tolueno, THF ou acetonitrila. Temperaturas elevadas até o ponto de ebulição dos respectivos solventes, adição múltipla de haleto de alquila e tempos de reação prolongados até 6 dias foram requeridos a fim de conduzir a reação à conclusão.
- 15

- Intermediário (62): o intermediário (61) é reduzido de acordo com o procedimento para a preparação do Intermediário (55).
- 20

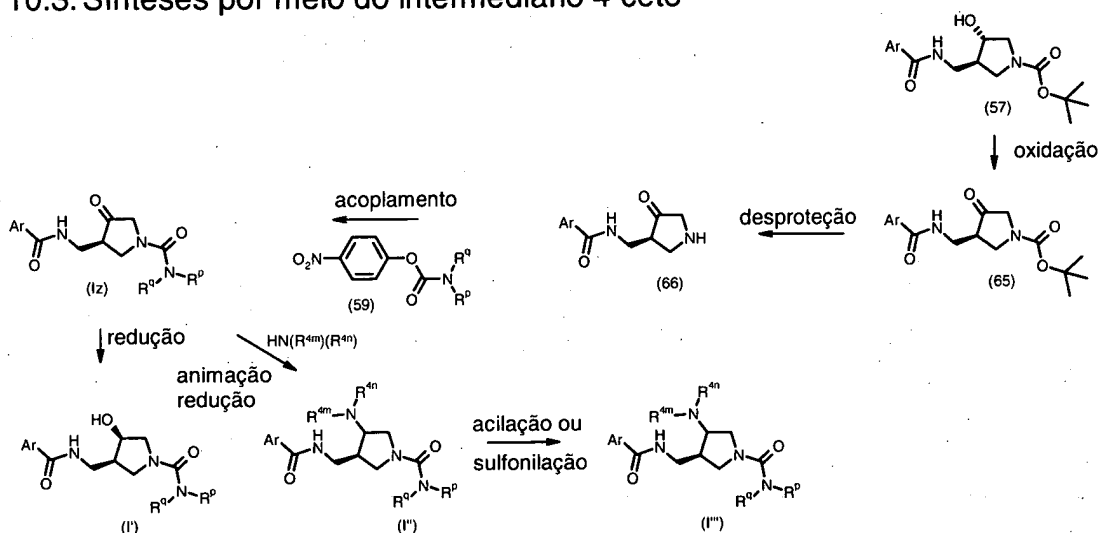
Intermediário (63): o intermediário (62) é reagido com a ácido carbônico Ar-COOH de acordo com o procedimento para a preparação do Intermediário (49).

Intermediário (64): o intermediário (63) é desprotegido de acordo com o pro-

cedimento para a preparação do Intermediário (50).

Produto final (Iy): o intermediário (64) é acoplado com Intermediário (51) de acordo com o procedimento para a preparação do Produto final (Iu).

10.3. Sínteses por meio do intermediário 4-ceto



5

Ar no esquema é Y^3-Y^2 - como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é $-X^2-X^3$ como anteriormente definido. $(R^{4m}) (R^{4n})N-$ é amina substituída por di- C_{1-6} alquila, amina substituída por di-halo C_{1-6} alquila, $(C_{1-6}$ alquilcarbonil)(C_{1-6} alquila)amina-, $(C_{1-6}$ alcóxi-carbonil)(C_{1-6} alquila)amina-, $(C_{1-6}$ alquilsulfonil)(C_{1-6} alquila)amina-, amina substituída por mono- C_{1-6} alquila, amina substituída por mono-halo C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquil-sulfonilamino- ou C_{1-6} alquil-carbonilamino-.

10

Intermediário (65): o intermediário (57) é oxidado empregando-se o procedimento Parikh-Doering (complexo de sulfúrio-piridina, TEA, DMSO/cloreto de metileno). A reação prossegue a 0°C-temperatura ambiente durante 2-18 horas sob uma atmosfera de argônio.

15

Intermediário (66): o intermediário (65) é desprotegido de acordo com o procedimento para a preparação do Intermediário (50).

Produto final (Iz): o intermediário (66) é acoplado com Intermediário (59) de acordo com o procedimento para a preparação do Produto final (Iu).

20

Produto final (I'): produto final (Iz) é reduzido com um reagente de hidreto tal como, por exemplo, $Li(CN)BH_3$, $Na(CN)BH_3$, $LiBH_4$ ou preferivelmente $NaBH_4$ em um solvente tal como, por exemplo, MeOH ou preferivelmente THF.

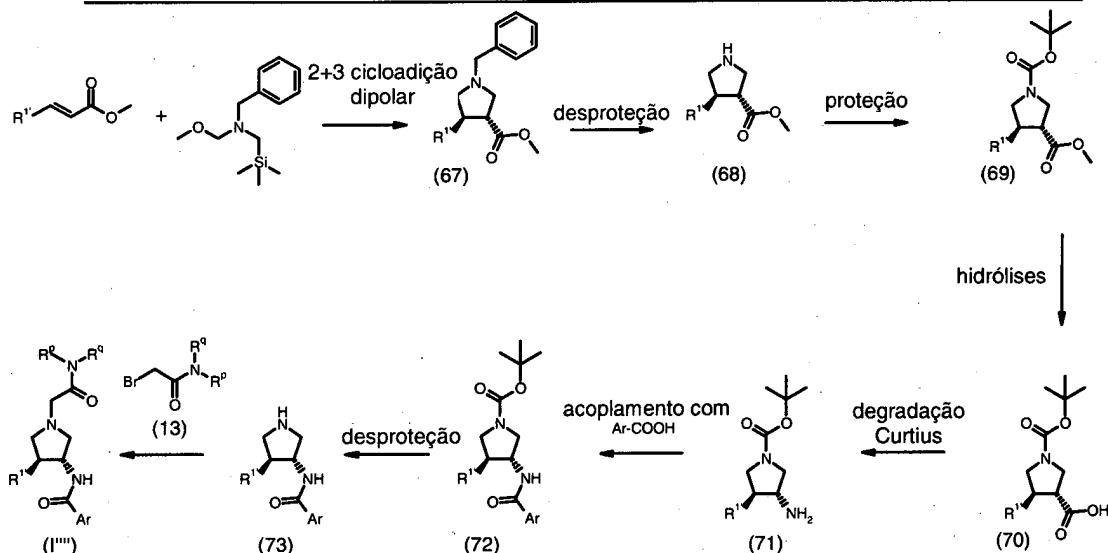
em uma temperatura de -10 a 60°C, preferivelmente a 20°C durante 1-40 horas.

Produto final (I''): produto final (I') é redutivelmente aminado na presença de uma amina e um agente de redução tal como, por exemplo, NaBH₄, LiBH₄,

- 5 Li(CN)BH₃ ou preferivelmente Na(CN)BH₃ em um solvente tal como um álcool, por exemplo, MeOH ou um éter, por exemplo, THF e um ácido, por exemplo, HCl, H₂SO₄, H₃PO₄ ou um ácido carboxílico, preferivelmente CH₃COOH em uma temperatura de -10 a 60°C, preferivelmente a 20°C durante 1-40 horas. Os produtos obtidos consistem em uma mistura de epímeros no centro estéreo recentemente formado.

- 10 Produto final (I'''): o produto final (I'') é acilado ou sulfonilado na presença de um cloroformiato ou um sulfocloreto e uma base, por exemplo NEt₃ ou preferivelmente N,N-diisopropiletilamina em um solvente tal como, por exemplo, THF, CH₂Cl₂ ou preferivelmente CH₃CN de -10 a 60°C, preferivelmente a 20°C durante 1-40 horas. Os produtos obtidos consistem em uma mistura de epímeros no centro estéreo N(R^{4m})(R⁴ⁿ).

11. Síntese de derivados de aminopirrolidina substituídos por alquil- e aril-



- 20 R^{1'} é como anteriormente definido. Ar no esquema é Y³-Y²- como anteriormente definido. R^p no esquema é hidrogênio e R^q no esquema é -X²-X³ como anteriormente definido.

Intermediário (67): um éster α,β -insaturado apropriadamente substituído é reagido com o ileto de azometina de N-benzila (1,3-dipolo) gerado de N-

benzil-N-(metoximetil)trimetil-sililmetilamina a 0°C na presença de TFA e diclorometano como solvente ou de N-benzil-trimetilsilanilmetilamina e formaldeído aquoso em temperatura ambiente na presença de TFA e THF como solvente ou de N-benzilglicina e paraformaldeído em tolueno em temperatura elevada como descrito em R.M. Rodriguez Sarmiento, B. Wirz, H. Iding *Tetrahedron Asymmetry* 2003, 14, 1547-1551.

Intermediário (68): o intermediário (67) é desprotegido com hidrogênio sob pressão normal ou por hidrogenação de transferência com um catalisador tal como PtO₂, Pd-C ou níquel de Raney em solventes tais como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc ou misturas destes. As condições preferidas são hidrogenação com Pd-C em EtOH como solvente.

Intermediário (69): Intermediário (68) de pirrolidina é protegido empregando-se Boc₂O em THF, diclorometano, DMF ou acetonitrila como solvente. Um catalisador tal como DMAP pode ser adicionado.

Intermediário (70): o intermediário (69) é hidrolizado como descrito na Preparação do Intermediário (5).

Intermediário (71): o ácido carboxílico de partida é reagido com um reagente de transferência de diazo tal como azida de difenilfosforila, azida de sódio, azida de 4-acetamidobenzeno sulfonila, azida de p-tolueno sulfonila em um solvente orgânico tal como tolueno, acetonitrila, DMF, DMA, NMP, DMSO em temperatura elevada entre 50-120°C. As condições preferidas são azida de difenilfosforila em tolueno a 80°C. O isocianato intermediário pode ser convertido na amina correspondente saciando-se com solução de KOH ou ser convertido ao benzilcarbamato por adição de benzilálcool. O benzilcarbamato é seqüencialmente clivado por hidrogenação sob pressão normal ou por hidrogenação de transferência com um catalisador tal como PtO₂, Pd-C ou níquel de Raney em solventes tal como MeOH, EtOH, H₂O, dioxano, THF, HOAc ou misturas destes. As condições preferidas são hidrogenação com Pd-C em MeOH como solvente.

Intermediário (72): o intermediário (71) é reagido com a ácido carbônico Ar-COOH como descrito na Preparação do Intermediário (4).

Intermediário (73): o intermediário (72) é desprotegido como descrito na

Preparação do Intermediário (2).

Produto final (I'''): o intermediário (73) é alquilado com o Intermediário (13) como descrito na Preparação do Intermediário (1).

Como descrito acima, os compostos da fórmula (I) são compostos ativos e inibem o fator Xa de coagulação. Estes compostos consequentemente influenciam igualmente a ativação de plaqueta que é induzida por este fator e a coagulação sangüínea plasmática. Eles portanto inibem a formação de trombos e podem ser empregados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios tromboticos, tais como, entre outros, trombose venosa e arterial, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica (PA-OD), angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral (trombose cerebral) devido à fribilação atrial, inflamação e arteriosclerose. Os compostos da presente invenção podem também ser empregados no tratamento de oclusão de vaso aguda associada com terapia trombolítica e restenose, por exemplo, após angioplastia coronária transluminal (PTCA) ou enxerto de desvio das artérias coronárias ou periféricas e na manutenção da permeabilidade de acesso vascular em pacientes de hemodiálise a longo prazo. Os inibidores do F.Xa desta invenção podem formar parte de uma terapia de combinação com um anticoagulante com um método diferente de ação ou com um inibidor de agregação de plaqueta ou com um agente trombolítico. Além disso, estes compostos possuem um efeito sobre as células de tumor e previnem as metastases. Eles podem entretanto também ser empregados como agentes antitumor.

25 A prevenção e/ou tratamento de distúrbios trombolíticos, particularmente trombose de veia profunda ou arterial, é a indicação preferida.

A invenção portanto também refere-se às composições farmacêuticas compreendendo um composto como acima definido e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

30 A invenção também abrange os compostos como descrito acima para o emprego como substâncias terapeuticamente ativas, especialmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia

de doenças que são associadas com o fator Xa de coagulação, particularmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada com restenose ou terapia trombolítica, e/ou tumor.

Em outra modalidade preferida, a invenção refere-se a um método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são associadas com o fator Xa de coagulação, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada com terapia trombolítica ou restenose, e/ou tumor, método qual compreende administrar um composto como definido acima a um ser humano ou animal.

A invenção também abrange o emprego de compostos como definido acima para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são associadas com o fator Xa de coagulação, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distúrbios trombolíticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada com terapia trombolítica ou restenose, e/ou tumor.

A invenção também refere-se ao emprego de compostos como descrito acima para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são associadas com o fator Xa de coagulação, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distúrbios trombolíticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de

veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada com terapia trombolítica ou restenose, e/ou tumor. Tais medicamentos compreendem um composto como acima descrito.

A invenção também refere-se ao processo e os intermediários para a fabricação dos compostos da fórmula (I) bem como o processo para fabricar os intermediários.

10 A inibição do fator Xa de coagulação pelos compostos da presente invenção pode ser demonstrada com o auxílio de um ensaio de substrato de peptídeo cromogênico como descrito posteriormente.

A atividade do fator Xa foi avaliada espectrofotometricamente em placas de microtítulo em um volume final de 150 µl empregando-se as seguintes condições: inibição do fator Xa humano (Enzyme Research Laboratories) foi testada em uma concentração de enzima de 3 nM empregando-se o substrato cromogênico S-2222 (Chromogenix AB, Mölndal, Sweden) a 200 nM. Os cinéticos de reação da enzima e do substrato foram linear com ambos tempo e a concentração de enzima. Os inibidores foram dissolvidos em DMSO e testados em várias concentrações até 100 µM. Os inibidores foram diluídos empregando-se tampão de HNPT consistindo em HEPES 100 mM, NaCl 140 mM, PEG 6000 0,1% e Tween 80 0,02%, pH 7,8. A clivagem de S-2222 pelo fator Xa humano foi seguida em 405 nm durante 5 minutos em temperatura ambiente. A velocidade da reação foi determinada pela autoleitora do declive do ajuste de regressão linear em 7 pontos de tempo (1 minuto). A velocidade inicial para cada concentração de inibidor foi determinada pelo declive de pelo menos 4 pontos de tempo na fase linear por um ajuste de regressão linear (mOD/min²). As constantes de dissociação aparente K_i foram calculadas de acordo com Cheng and Prusoff [Cheng, Y. C.; Prusoff, W. H. Relação entre a constante de inibição (K_i) e a concentração do inibidor que causa 50% de inibição (IC₅₀) de uma reação de enzima. Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108.] com base no IC₅₀ e o respectivo

K_m , previamente determinado ($K_i = IC_{50} / (1 + S/K_m)$). O K_m para o substrato empregado foi determinado sob as condições do teste com pelo menos 5 concentrações de substrato variando de 0,5 a 15 vezes K_m . [Lottenberg R, Hall JA, Blinder M, Binder EP, Jackson CM., a ação da trombina sobre os substratos de p-nitroanilida de peptídeo. A seletividade do substrato e exame de hidrólise sob diferentes condições de reação. *Biochim Biophys Acta*. 15 de fevereiro de 1983; 742(3):539-57]. De acordo com Eadie [Eadie G.S. The inhibition of cholinesterase by physostigmine and prostigmine. *J. Biol. Chem.* 1942; 146, 85-93.], o K_m para S-2222 somado a 613 μM .

10 A atividade das substâncias de peso molecular baixo pode, além disso, ser caracterizada no teste de coagulação de "tempo de protrombina" (PT). As substâncias são preparadas como uma solução a 10 mM em DMSO e depois disso preparadas até a diluição desejada no mesmo solvente. Depois disso, 0,25 ml de plasma humano (obtido do sangue total anticoagulado com 1/10 volume de 108 mM de citrato de Na) foi colocado no recipiente de amostra específico de instrumento. Em cada caso 5 μl de cada diluição da série de diluição de substância foi em seguida misturada com o plasma fornecido. Esta mistura plasma/inibidor foi incubada a 37°C durante 2 minutos. Depois disso, foram pipetados ao dispositivo semi-automático (ACL, Automated Coagulation Laboratory (Instrument Laboratory)) 50 μl de mistura plasma/inibidor no recipiente de medição. A reação de coagulação foi iniciada pela adição de 0,1 ml de Dade® Innovin® (fator de tecido humano recombinante combinado com tampão de cálcio e fosfolípidos sintéticos, Dade Behring, Inc., Cat. B4212-50). Tempo até a reticulação de fibrina ser fotoopicamente determinada do ACL. A concentração de inibidor que realizou uma duplicação do tempo de coagulação de PT, foi determinada ajustando-se os dados a uma regressão de exponencial (XLfit).

Os compostos da presente invenção podem, além disso, ser caracterizados pelo tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (aPTT). Este teste de coagulação pode, por exemplo, ser realizado no analisador automático ACL 300 Coagulation System (Instrumentation Laboratory). As substâncias são preparadas como uma solução a 10 mM em DMSO e depois disso pre-

paradas à diluição desejada no mesmo solvente. O teste é realizado com o reagente PTT ativado Dade® Actin® FS (fosfatídeos de soja purificados em $1,0 \times 10^{-4}$ M de ácido elágico, estabilizantes e conservante, Dade Behring, Inc., Cat. B4218-100). Depois disso, 0,25 ml de alíquotas de plasma humano (ob-

5 tido do sangue total anticoagulado com 1/10 volume de 108 mM de citrato de Na) são reforçadas com 5 µl de composto teste em pelo menos 6 concentrações. 50 µl de plasma a 4°C contendo 1/50 vol. inibidor em solvente são incubados com 50 µl de reagente de PTT ativado Dade® Actin® FS em água a 37°C durante 3 minutos, em seguida 50 µl de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 25 mM em água a

10 37°C são adicionados. Tempo até a reticulação de fibrina ser fotoópticamente determinada do ACL. A concentração de inibidor, que realizou uma duplicação do tempo de coagulação de APTT, foi determinada ajustando-se os dados a uma regressão de exponencial (XLfit).

Os valores de K_i dos compostos ativos da presente invenção

15 preferivelmente somados a cerca de 0,001 a 50 µM, especialmente cerca de 0,001 a 1 µM. Os valores de PT preferivelmente somados a cerca de 0,5 a 100 µM, especialmente a cerca de 0,5 a 10 µM. Os valores de aPTT preferivelmente somados a cerca de 0,5 a 100 µM, especialmente a cerca de 0,5 a 10 µM.

Exemplo	K_i [µM] fator Xa
Exemplo 6	0,017
Exemplo 26	0,014
Exemplo 54	0,013
Exemplo 77	0,008
Exemplo 85	0,012

20 Os compostos da fórmula (I) e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser empregados como medicamentos, por exemplo na forma de preparações farmacêuticas para administração enteral, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados, por exemplo, peroralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões, retal-

25 mente, por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exem-

plo, na forma de suspensões ou soluções de injeção ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de ungüentos, cremes ou óleos. A administração oral é preferida.

5 A produção das preparações farmacêuticas pode ser efetuada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica resultando nos descritos compostos da fórmula I e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica junto com materiais de veículo líquido ou sólido terapeuticamente compatíveis, 10 inertes, não tóxicos, adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os materiais de veículo adequados não são apenas materiais de veículo inorgânicos, porém também materiais de veículo orgânicos. Desse modo, por exemplo, lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácido esteárico ou seus sais podem ser empregados como materiais de veículo 15 para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Os materiais de veículo adequados para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis líquidos e semi-sólidos (dependendo da natureza do ingrediente ativo nenhum veículo deve, 20 entretanto, ser requerido no caso de cápsulas de gelatina macias). Os materiais de veículo adequados para a produção de soluções e xaropes, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido. Os materiais de veículo adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais de veículo adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou hidrogenados, ceras, gorduras e 25 polióis líquidos ou semi-líquidos. Os materiais de veículo adequados para preparações tópicas são glicerídeos, glicerídeos sintéticos e semi-sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

30 Estabilizantes usuais, conservantes, agentes emulsificantes e umectantes, agentes de melhora de consistência, agentes de melhora de sabor, sais para variar a pressão osmótica, substâncias de tampão, solubili-

zantes, agentes de mascaramento e corantes e antioxidantes levados em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

5 A dosagem dos compostos da fórmula (I) pode variar dentro de amplos limites dependendo da doença a ser controlada, a idade e a condição individual do paciente e o método de administração, e será, claro, adaptada aos requerimentos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 300 mg, leva em consideração. Dependendo da severidade da doença e o perfil farmacocinético preciso o composto pode ser administrado com
10 uma ou várias unidades de dosagem diária, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

As preparações farmacêuticas convenientemente contêm cerca de 1-500 mg, preferivelmente 1-100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a presente invenção
15 em mais detalhes. Eles não são, entretanto, destinados para limitar seu escopo de qualquer maneira.

Exemplos

Procedimentos Gerais

Procedimento Geral A: alquilação de derivados de pirrolidina com um derivado de ácido α -bromoacético
20

A uma mistura agitada da pirrolidina (1 eq) em THF foram adicionados TEA (1,5 - 5 eq) e em seguida o derivado de ácido α -bromoacético (1,2 - 2 eq). Uma quantidade catalítica (até 0,5 eq) de iodeto de tetrabutílamônio pode ser adicionada. A mistura de reação é agitada sob uma atmosfera de argônio durante 2 horas a 4 dias a 0°C - 50°C. No caso de um precipitado ser formado, ele é filtrado e lavado com THF. O filtrado é concentrado. O resíduo é absorvido em EtOAc, lavado com NaOH a 1N, água e salmoura. A camada orgânica é secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto pode ser purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel ou por cristalização.
25
30

Procedimento Geral B: clivagem de um grupo de proteção Boc com HCl

A uma solução da amina Boc-protégida de partida (1 eq) em dio-

xano foi adicionado HCl a 4N em dioxano (10 - 15 eq). A mistura de reação foi agitada durante 2 - 18 horas em temperatura ambiente, em seguida concentrada. O produto bruto pode ser purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel.

5 Procedimento Geral C: clivagem de um grupo de proteção Boc com TFA

A uma solução da amina Boc-protégida de partida (1 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 ml) foi adicionado a 22°C CF_3COOH (10 mmols) e a agitação foi continuada durante 1 - 5 hora. A solução foi evaporada à secura e empregada sem outra purificação.

10 Procedimento Geral D: acoplamento de um ácido carboxílico com uma amina empregando-se BOP como um reagente de acoplamento

A uma solução agitada do ácido (1 eq) em DMF ou THF é adicionado a amina (0,8 - 2 eq), N-etil-diisopropilamina (3 - 5 eq) e em seguida BOP-reagente (1,1 - 1,5 eq). A mistura é agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio durante 3-24 horas. A mistura é diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto pode ser purificado por cromatografia (sílica-gel) ou por cristalização.

20 Procedimento Geral E: acoplamento de uma amina com o ácido carboxílico empregando-se EDCI como um reagente de acoplamento.

A uma solução da amina Boc-protégida de partida (1 mmol) em THF (3,5 ml) foi subsequenteemente adicionado HOBT (1,5 mmol), EDCI (1,5 mmol) e NEt_3 (4,5 mmol) e a agitação foi continuada a 22°C durante 1,5 h. A suspensão foi tratada com o ácido

25 (1,1 mmol) e a agitação foi continuada a 60°C durante 16 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo dividido entre AcOEt e NaOH a 0,1 N. A camada orgânica foi lavada com HCl a 1 N, secada e evaporada para fornecer o produto bruto que pode ser empregado sem purificação ou opcionalmente purificado por cromatografia instantânea sobre sílica.

30 Procedimento Geral F: conversão de um éster de ácido carboxílico em uma amida de arila empregando-se ativação de AlMe_3

A anilina de partida (1,2-4 eq) foi dissolvida em tolueno ou dio-

xano para fornecer uma solução a 5-10% que foi tratada sob uma atmosfera de argônio em temperatura ambiente com AlMe_3 em heptano ou tolueno (1,2 - 4 eq). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 90 minutos. Em seguida, o éster (1 eq) foi adicionado. A temperatura foi elevada a 90°C - 110°C. A agitação foi continuada durante 3 - 20 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, em seguida tratada com H_2O (aproximadamente 20 - 50 eq). Após agitação durante 10 minutos a mistura foi tratada com Na_2SO_4 . Após a agitação durante 15 minutos, a mistura foi filtrada (se necessário sobre Celita). O filtrado foi concentrado. O produto foi purificado por cristalização ou por cromatografia (sílica-gel).

Procedimento Geral G: ativação de uma amina com cloroformiato de 4-nitrofenila

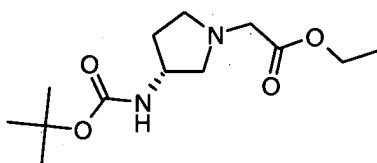
A uma suspensão agitada da amina (1 mmol) em 3 ml de CH_2Cl_2 , 0,33 ml de DMF e piridina (1 mmol) foi adicionado a 0°C cloroformiato de 4-nitrofenila (1 mmol) e a agitação foi continuada a 0°C durante 1 hora e a 22°C durante 16 horas. A suspensão foi filtrada, o resíduo contendo o 4-nitrofenilcarbamato foi lavado com água (20 ml) e CH_2Cl_2 (10 ml) e secado a 10Pa (0,1 mbar).

Procedimento Geral H: acoplamento de uma amina com um 4-nitrofenilcarbamato

A uma solução agitada da amina (1 mmol) em DMF (7,5 ml) foi adicionado o 4-nitrofenilcarbamato (1 mmol) e N-etil-diisopropilamina (3 mmols) e a mistura foi aquecida a 80°C durante 1-5 horas. A mistura foi dividida entre AcOEt e Na_2CO_3 aquoso, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e evaporada. O material bruto foi purificado sobre HPLC preparativa (RP-18) empregando-se um gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (contendo 0,1% de HCOOH) (20:80 a 95:5).

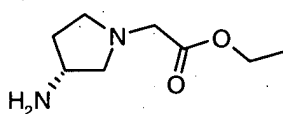
Exemplo 1 (referência)

1.1 Empregando-se o procedimento geral A, (R)-(+)-3-(terc-butiloxicarbonilamino)-pirrolidina foi alquilado com éster de etila de ácido bromoacético para fornecer éster de etila de ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-acético. Sólido esbranquiçado. MS

273,1 ([M+H]⁺)

1.2 Empregando-se o procedimento geral B, o éster de etila de ácido ((R)-3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-acético foi convertido em di-

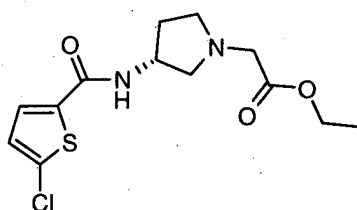
5 Sólido amorfo esbranquiçado. MS 173,4 ([M+H]⁺)



ClH

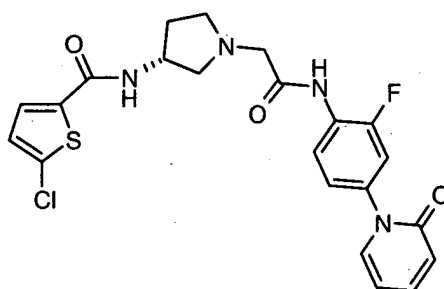
1.3 Empregando-se o método geral D, o dicloridrato de éster de etila de ácido ((R)-3-amina-pirrolidin-1-il)-acético foi acoplado com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de etila de ácido {(R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidin-1-il}-acético. Sólido amorfo

10 esbranquiçado. MS 317,0 ([M+H]⁺)



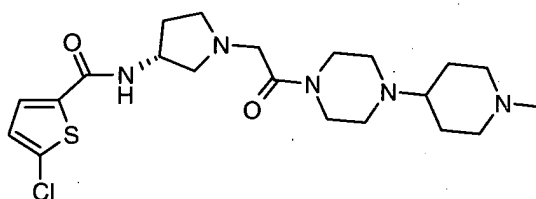
1.4 Empregando-se o método geral F, éster de etila de ácido {(R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidin-1-il}-acético foi reagido com 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) para fornecer ((R)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. Sólido amarelo-claro. MS 475,3 ([M+H]⁺)

15



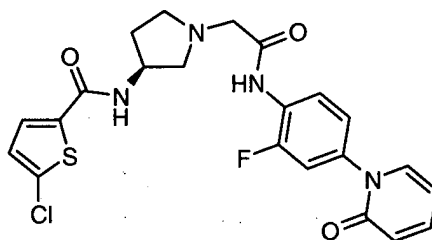
Exemplo 2 (referência)

Uma solução de 200 mg de éster de etila de ácido {(R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidin-1-il}-acético (Ex. 1.3) em 4 ml de EtOH e 4 ml de H₂O foi tratada com 0,051 g de NaOH. A mistura de reação
5 foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente, em seguida evaporada. O ácido bruto resultante foi acoplado com 1-(N-metilpiperidin-4-il)piperazina de acordo com o método geral D para fornecer ((R)-1-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 454,6 ([M+H]⁺)



10 Exemplo 3 (referência)

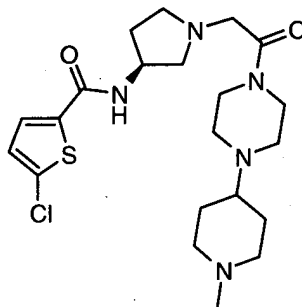
Em analogia ao exemplo 1, [(S)-3-(terc-butiloxycarbonilamino)-pirrolidina foi convertido em ((S)-1-{[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. MS 475,3 ([M+H]⁺)



15 Exemplo 4 (referência)

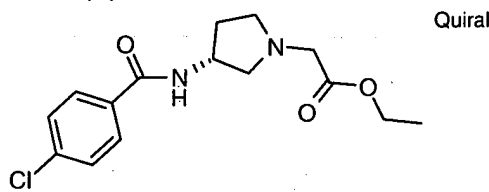
Em analogia ao exemplo 1.1, 1.2 e 2, [[(S)-3-(terc-butiloxycarbonilamino)-pirrolidina foi convertido em ((S)-1-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-

carboxílico. Sólido branco. MS 454,6 ($[M+H]^+$)

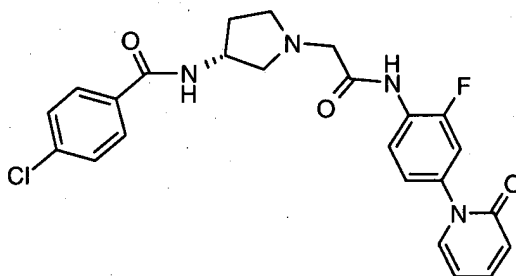


Exemplo 5 (referência)

- 5.1 Empregando-se o procedimento geral D dicloridrato de éster de etila de ácido ((R)-3-amina-pirrolidin-1-il)-acético (exemplo 1.2) foi acoplado com ácido 4-clorobenzoico para fornecer éster de etila de ácido [(R)-3-(4-cloro-benzoilamino)-pirrolidin-1-il]-acético. Sólido. MS 311,3 ($[M+H]^+$)



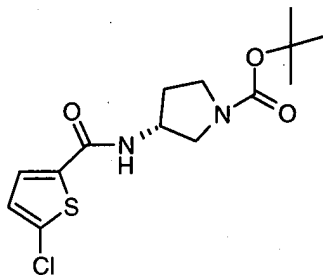
- 5.2 Empregando-se o procedimento geral F éster de etila de ácido [(R)-3-(4-cloro-benzoilamino)-pirrolidin-1-il]-acético foi reagido com 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) para fornecer 4-cloro-((R)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-benzamida. Sólido amarelo-claro. MS 469,5 ($[M+H]^+$)



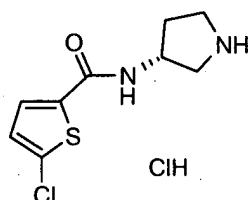
Exemplo 6 (referência)

- 6.1 Empregando-se o procedimento geral D (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina foi acoplado com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pir-

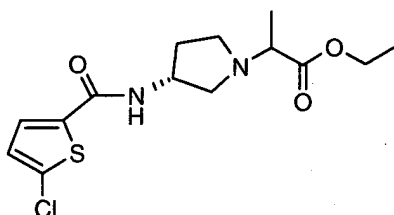
rolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo. MS 329,3 ($[M-H]^-$)



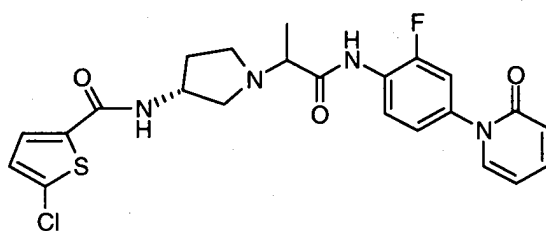
- 6.2 Empregando-se o procedimento geral B éster de terc-butila de ácido (R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1-carboxílico foi desprotegido para fornecer cloridrato de (R)-pirrolidin-3-ilamida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 231,4 ($[M+H]^+$)



- 6.3 Empregando-se o procedimento geral A cloridrato de (R)-pirrolidin-3-ilamida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com etil-2-bromopropionato para fornecer éster de etila de ácido 2-[(R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidin-1-il]-propiónico. Óleo. MS 329,1 ($[M-H]^-$)

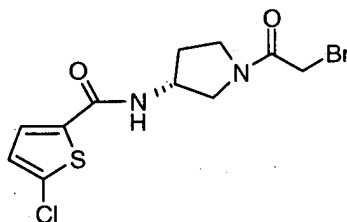


- 6.4 Empregando-se o procedimento geral F éster de etila de ácido 2-[(R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidin-1-il]-propiónico foi reagido com 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) para fornecer ((R)-1-{1-[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 487,4 ($[M-H]^-$)

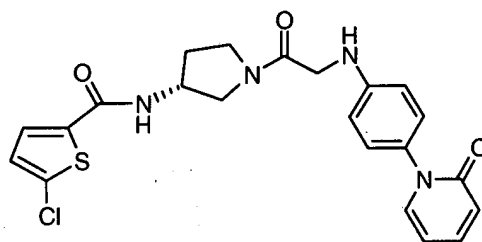


Exemplo 7 (referência)

- 7.1 Uma solução de 400 mg de cloridrato de (R)-pirrolidin-3-ilamida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (exemplo 6.2) em 5 ml de THF foi tratada com 0,31 ml de TEA e 0,16 ml de acetilbrometo de bromo. A mistura de reação foi agitada durante a noite. O precipitado foi filtrado e lavado com THF. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ para CH₂Cl₂/MeOH 98:2) para fornecer 250 mg de [(R)-1-(2-bromo-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. 353,1 ([M+H]⁺)

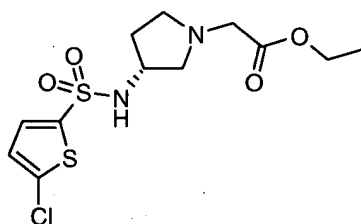


- 7.2 Uma solução de 250 mg de [(R)-1-(2-bromo-acetil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico em 2 ml de DMF foi tratada com 110 mg de 1-(4-amina-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 13143-47-0), 0,12 ml de TEA e 110 mg de iodeto de tetrabutilamônio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias, em seguida saciada com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre MgSO₄ e filtrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ para CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para fornecer 72 mg de ((R)-1-{2-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilamino]-acetil}-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. MS 457,5 ([M+H]⁺)

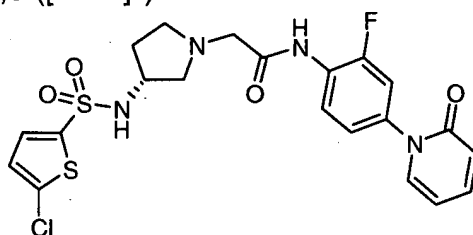


Exemplo 8 (referência)

- 8.1 Uma suspensão de 540 mg de dicloridrato de éster de etila de ácido ((R)-3-amina-pirrolidin-1-il)-acético (exemplo 1.2) em 5 ml de THF foi tratada com 1,2 ml de TEA e 530 mg de 5-clorotiofeno-2-sulfonilcloreto.
- 5 A mistura de reação foi agitada durante a noite, em seguida absorvida em EtOAc e lavada com água e salmoura. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada para fornecer 690 mg de éster de etila de ácido [(R)-3-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-acético. Óleo. 353,1 ([M+H]⁺)



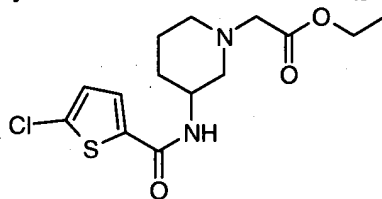
- 10 8.2 Empregando-se o procedimento geral F o éster de etila de ácido [(R)-3-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-acético foi reagido com 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) para fornecer 2-[(R)-3-(5-cloro-tiofeno-2-sulfonilamino)-pirrolidin-1-il]-N-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-acetamida. Sólido branco. MS 511,3 ([M+H]⁺)
- 15



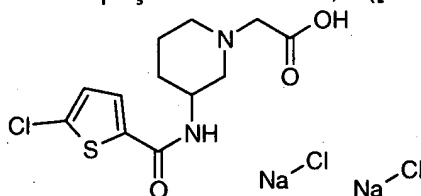
Exemplo 9 (referência)

- 9.1 Em analogia aos exemplos 1.1 - 1.3 3-N-Boc-amina-piperidina foi convertido em éster de etila de ácido {3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-

amina]-piperidin-1-il}-acético. Sólido. 331,3 ([M+H]⁺)

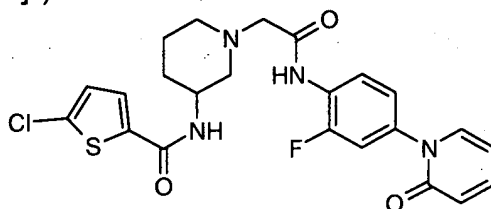


- 9.2 A uma solução agitada de éster de etila de ácido {3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-piperidin-1-il}-acético em temperatura ambiente em 5 ml de etanol foram adicionados 5 ml de NaOH a 1 N. A suspensão vagarosamente tornou-se uma solução clara. A agitação em temperatura ambiente foi em seguida continuada durante 5 horas. A mistura foi neutralizada adicionando-se 5 ml de HCl a 1 N (pH ~ 7). A solução alaranjada clara foi concentrada para deixar um sólido esbranquiçado. Este resíduo foi co-evaporado várias vezes com tolueno para remover H₂O remanescente, e secado durante a noite (temperatura ambiente, 50 Pa (0,5 mbar) para fornecer 1,07 g de ácido {3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-piperidin-1-il}-acético (contendo 2 mols equivalentes de cloreto de sódio). Sólido esbranquiçado. MS 301,3 ([M-H]⁻)



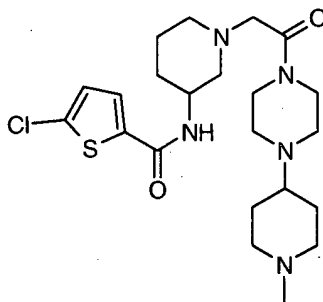
- 9.3 A uma suspensão agitada de 300 mg de ácido {3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-piperidin-1-il}-acético (contendo 2 mols equivalentes de cloreto de sódio) em temperatura ambiente em 5 ml de acetonitrila e 0,5 ml de DMF sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 0,5 ml de N-etildiisopropilamina, 175 mg de 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) e 365 mg de BOP-Cl. A suspensão compacta foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi absorvido com CH₂Cl₂, lavado com NaOH a 1 N, H₂O e salmoura, secado (Mg-SO₄), filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: cicloexano para EtOAc) para fornecer 98

mg de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-piperidin-3-il)-amida. Sólido branco. MS 489,5 ($[M+H]^+$)



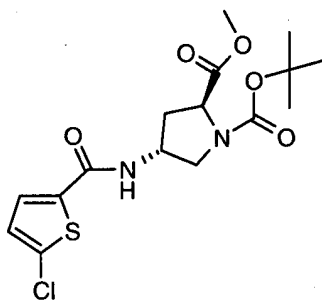
Exemplo 10 (referência)

- 5 Empregando-se o procedimento geral D ácido {3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-piperidin-1-il}-acético (contendo 2 mols equivalentes de cloreto de sódio) foi acoplado com 1-(N-metil-4-piperidil)-piperazina para fornecer (1-{2-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-piperidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. 468,5
- 10 ($[M+H]^+$)



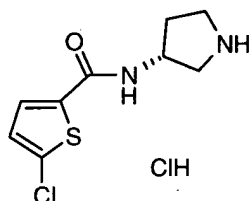
Exemplo 11

- 11.1 Empregando-se o procedimento geral D cloridrato de éster de metila de N-Boc-trans-4-amina-L-prolina foi acoplado com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de 2-metila de éster de 1-terc-butila de
- 15 ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico. Sólido branco. MS 389,4 ($[M+H]^+$)

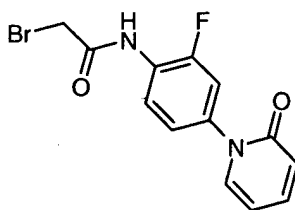


- 11.2 Empregando-se o procedimento geral B o éster de 2-metila de éster de

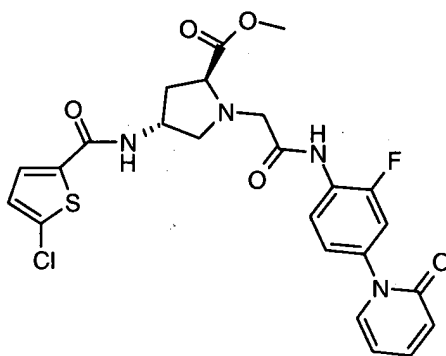
1-terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico foi desprotegido para fornecer cloridrato de éster de metila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-2-carboxílico. Sólido branco. MS 289,0 ([M+H]⁺)



- 5 11.3 Uma solução de 3 g de 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-1, preparada de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) em 90 ml de THF foi tratada com 3,5 ml de TEA e 2,3 ml de brometo de bromoacetila. A suspensão foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida concentrada. O resíduo foi absorvido em CH₂Cl₂ e foi lavado com HCl a 1 N e salmoura, secado (MgSO₄), filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 9:1). As frações contendo o produto foram concentradas. O sólido remanescente foi triturado com éter de dietila para fornecer 3,1 g de 2-bromo-[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida como sólido esbranquiçado.
- 10
- 15 MS 325,0 ([M+H]⁺)

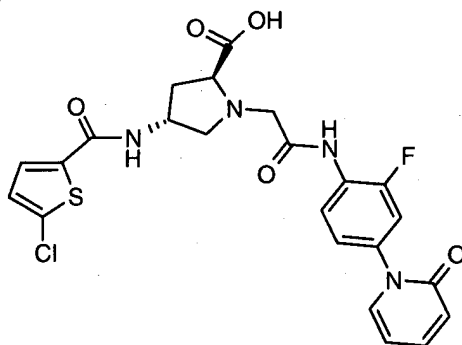


- 11.4 Empregando-se o procedimento geral A com DMF como solvente o cloridrato de éster de metila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-2-carboxílico foi reagido com 2-bromo-[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida para fornecer éster de metila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico. Sólido branco. MS 533,2 ([M+H]⁺)
- 20



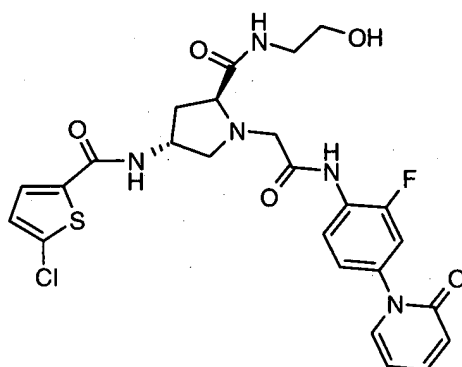
Exemplo 12

Uma solução de 394 mg de éster de metila de ácido (2S,4R)-4-
 [(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcar-
 bamoil]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 11.4) em 10 ml de THF foi
 5 tratada com 1,5 ml de NaOH a 1N. A mistura de reação foi agitada durante 4
 horas em temperatura ambiente, em seguida trazida ao pH 7 com HCl a 3N
 e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel;
 CH₂Cl₂/MeOH 4:1, em seguida MeOH). As frações contendo produto foram
 concentradas, trituradas com água e secadas para fornecer 290 mg de ácido
 10 (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-
 fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico como um sólido esbranquiça-
 do. MS 519,3 ([M+H]⁺)



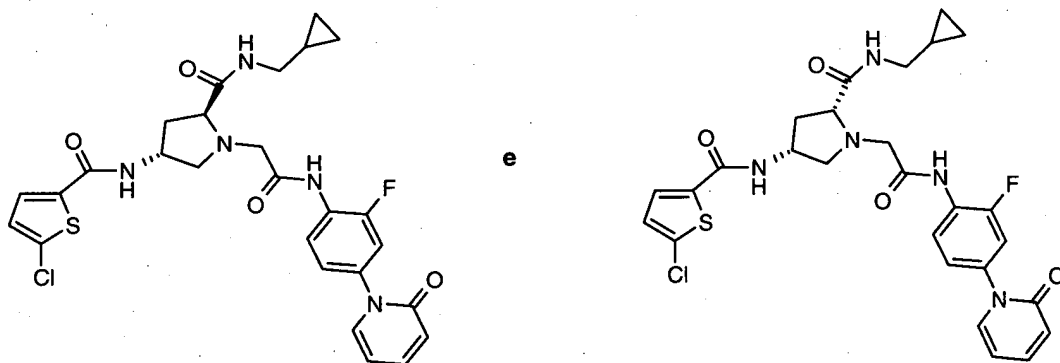
Exemplo 13

Empregando-se o procedimento geral D ácido (2S,4R)-4-[(5-
 15 cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarba-
 moil]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 12) foi acoplado com 2-amino-
 etanol para fornecer (2-hidróxi-etil)-amida de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-
 tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-me-
 til]-pirrolidina-2-carboxílico. Sólido branco. MS 562,5 ([M+H]⁺)



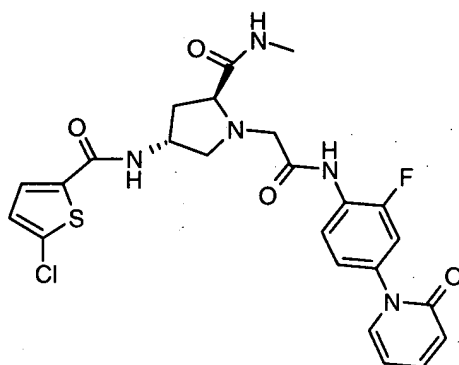
Exemplo 14

Empregando-se o procedimento geral D o ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 12) foi acoplado com aminometilciclopropano para fornecer ciclopropilmetil-amida de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico e ciclopropilmetil-amida de ácido (2R,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico. Sólido branco (ambos produtos). MS 572,3 ($[M+H]^+$)



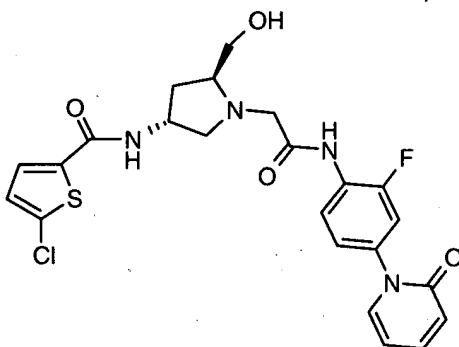
Exemplo 15

Empregando-se o procedimento geral D o ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 12) foi acoplado com cloridrato de metilamina para fornecer metilamida de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidina-2-carboxílico. Sólido branco. MS 532,3 ($[M+H]^+$)



Exemplo 16

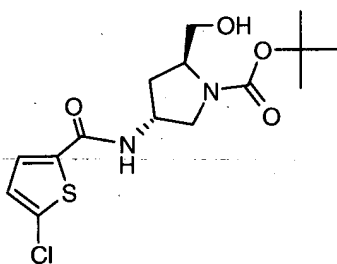
A uma solução de 44 mg de cloreto cianúrico em 1,5 ml de 1,2-dimetoxietano foram adicionados 0,03 ml de N-metilmorfolina. A suspensão branca resultante foi tratada com 150 mg de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-
 5 tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-me-
 til]-pirrolidina-2-carboxílico (exemplo 12) em 0,5 ml de 1,2-dimetoxietano e
 agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O precipitado foi filtrado.
 O filtrado foi resfriado a 0°C. Uma solução de 13 mg de NaBH₄ em 0,7 ml de
 H₂O foi adicionada em gotas. A mistura foi agitada durante 5 minutos a 0°C,
 10 em seguida diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi
 lavada com água, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto
 bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ →
 CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para fornecer 20 mg de ((3R,5S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-
 15 piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-5-hidroximetil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido
 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 505,4 ([M+H]⁺)



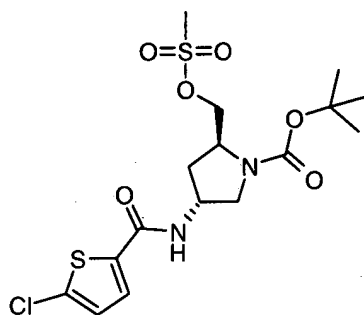
Exemplo 17

17.1 A uma solução agitada de 6,98 g de éster de 2-metila de éster de terc-
 butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-
 1,2-dicarboxílico (exemplo 11.1) a 0°C em 125 ml de metanol sob uma

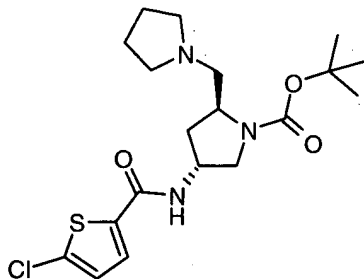
atmosfera de argônio foram adicionados 3,05 g de cloreto de lítio (3,046 g, 4 equivalentes) e 1,36 g de NaBH₄ e a agitação foi continuada durante 1 hora a 0°C. O banho gelado foi removido. A suspensão não totalmente branca foi agitada em temperatura ambiente durante 6 ho-
 5 ras. A mistura foi resfriada a 0°C e tratada com 25 ml de THF e 1,36 g de NaBH₄. O banho gelado foi removido e a agitação foi durante a noite. Em seguida a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado para deixar um sólido pegajoso amarelo-claro. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: CH₂Cl₂ ->
 10 CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para fornecer - junto com 1,12 g de material de partida - 4,11 g de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico como sólido branco. MS 361,4 ([M+H]⁺)



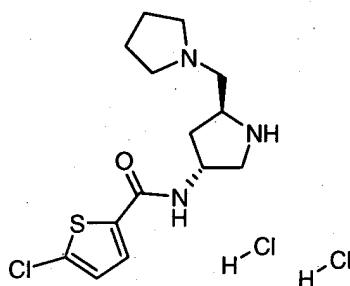
- 17.2 A uma solução agitada de 2,5 g de éster de terc-butila de ácido
 15 (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico a 0°C em 10 ml de diclorometano sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 5,89 ml de N-etildiisopropilamina e 0,65 ml de cloreto de metanossulfonila. A mistura foi agitada a 0°C durante 4 horas, em seguida diluída com DCM e lavada com H₂O e salmoura, se-
 20 cada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi isolado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para fornecer 2,42 g de éster de terc-butila de áci-
 do (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloxi-
 metil-pirrolidina-1-carboxílico como sólido amorfo esbranquiçado. MS
 25 439,1 ([M+H]⁺)



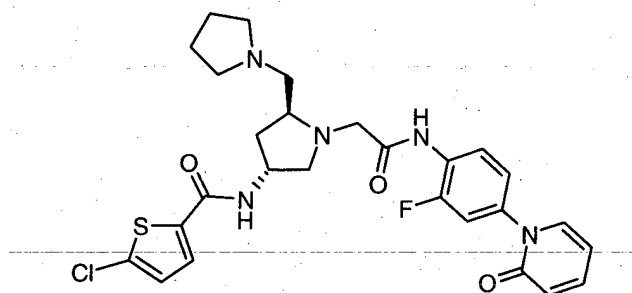
- 17.3 A uma solução agitada de 200 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloxime-
 til-pirrolidina-1-carboxílico em temperatura ambiente em 5 ml de THF
 sob uma atmosfera de argônio foi adicionado 0,38 ml de pirrolidina. A
 5 mistura foi aquecida ao refluxo durante 6 horas, em seguida resfriada à
 temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por
 cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$
 9:1) para fornecer 138 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-
 10 [(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-
 carboxílico como sólido amorfo esbranquiçado. MS 414,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)



- 17.4 A uma solução agitada de 134 mg de éster de terc-butila de ácido
 (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirro-
 lidina-1-carboxílico em temperatura ambiente em 3,4 ml de dioxano sob
 uma atmosfera de argônio foram adicionados 1,6 ml de HCl a 4 M em
 15 dioxano. A mistura foi em seguida agitada durante 18 horas. A suspen-
 são branca resultante foi concentrada para deixar 139 mg de dicloridra-
 to de ((3R,5S)-5-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-
 cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido esbranquiçado. MS 314,3
 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

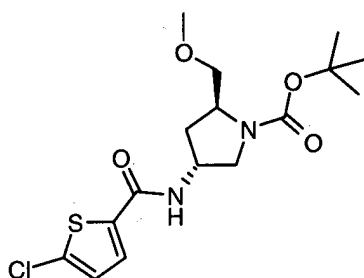


- 17.5 Empregando-se o procedimento geral A o ((3R,5S)-5-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com 2-bromo-[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida (exemplo 11.3) para fornecer ((3R,5S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-5-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 558,2 ($[M+H]^+$)

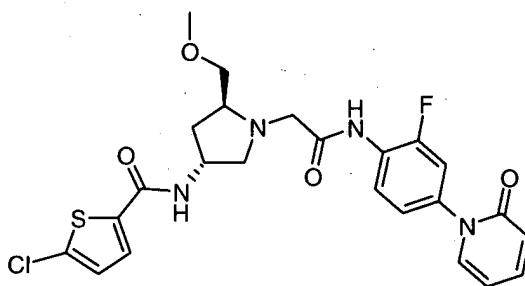


Exemplo 18

- 18.1 A uma solução agitada de 200 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfonylmetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.2) em temperatura ambiente em 5 ml de THF sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 78 mg de metilato de sódio. A suspensão resultante foi aquecida ao refluxo durante 4 horas, em seguida novamente tratada com 78 mg de metilato de sódio e 1,5 ml de MeOH e refluxada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: ciclohexano → ciclohexano/EtOAc 35:65) para fornecer éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metoximetil-pirrolidina-1-carboxílico como goma incolor. MS 375,0 ($[M+H]^+$)



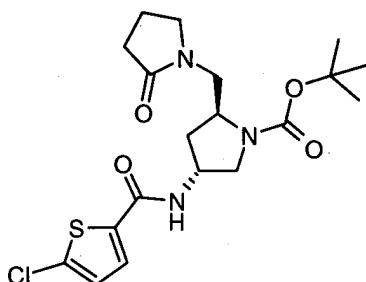
- 18.2 Em analogia aos exemplos 17.4 e 17.5 éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metoximetil-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3R,5S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-5-metoximetil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 519,3 ([M+H]⁺)



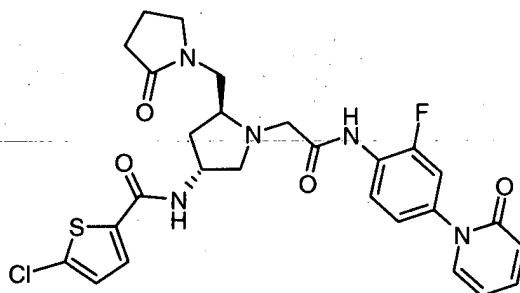
Exemplo 19

- 19.1 A uma suspensão resfriada (0°C) agitada de 30 mg de NaH (55% de dispersão em óleo mineral) em 1,5 ml de DMF sob uma atmosfera de argônio foram adicionados uma solução de 58 mg de 2-pirrolidinona em 1,5 ml de DMF. O banho gelado foi removido e a agitação em temperatura ambiente foi continuada durante 1 h 30 minutos. A mistura foi novamente resfriada e uma solução de 200 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.2) em 2 ml de DMF foi adicionada. A temperatura foi elevada a 80°C. A mistura de reação foi agitada durante a noite, foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com H₂O. A fase aquosa foi outra vez extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para fornecer 46 mg de éster de terc-butila de áci-

do (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico como goma incolor. MS 428,3 ($[M+H]^+$)



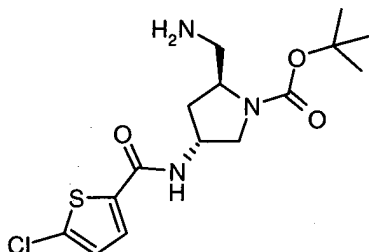
19.2 Em analogia aos exemplos 17.4 e 17.5 éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em [(3R,5S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. MS 572,3 ($[M+H]^+$)



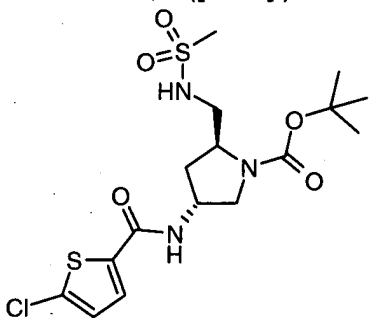
Exemplo 20

20.1 A uma solução agitada de 550 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.2) em temperatura ambiente em 5 ml de DMF sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 98 mg de NaN_3 . A mistura foi aquecida a 90°C e agitada durante a noite. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com H_2O e salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados para deixar 552 mg da azida bruta como um óleo viscoso amarelo-claro. Ele foi dissolvido em 7 ml de THF. À solução foram adicionados 986 mg de tri-fenilfosfina e 0,5 ml de H_2O . A mistura de reação foi agitada durante a noite, em seguida concentrada. O produto bruto foi purificado por cro-

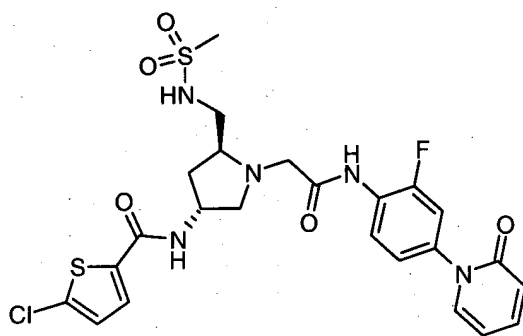
matografia de coluna (sílica-gel, gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para fornecer 326 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-2-aminometil-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1-carboxílico como sólido amorfo esbranquiçado. MS 360,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)



- 5 20.2 A uma solução resfriada, agitada de 150 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-2-aminometil-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1-carboxílico em 5 ml de diclorometano sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 0,29 ml de trietilamina e 0,04 ml de cloreto de metanossulfonila. A mistura foi vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente, agitada durante a noite e em seguida concentrada.
- 10 O produto bruto foi isolado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para fornecer 165 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-(metanossulfonilamino-metil)-pirrolidina-1-carboxílico como sólido amorfo esbranquiçado. MS 435,9 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)
- 15

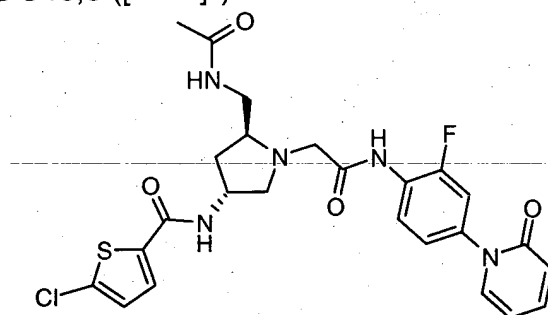


- 20.3 Em analogia aos exemplos 17.4 e 17.5 éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-(metanossulfonilamino-metil)-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em [(3R,5S)-1-([2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil)-5-(metanossulfonilamino-metil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 582,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
- 20



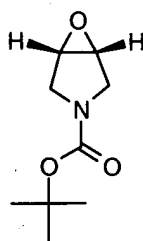
Exemplo 21

Em analogia aos exemplos 20.2 e 20.3 éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-2-aminometil-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1-carboxílico foi reagido com cloreto de acetila e também convertido em ((3R,5S)-5-(acetilamino-metil)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 546,3 ([M+H]⁺)

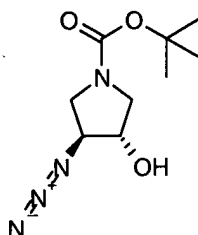


Exemplo 22

- 22.1 Uma solução de 19,6 g de N-Boc-pirrolina em 200 ml de CH₂Cl₂ foi resfriada a -10°C e foi tratada em duas porções com 30 g de ácido metacloroperbenzóico. A mistura foi agitada durante 17 horas, vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente. Em seguida, o precipitado branco foi filtrado e lavado com diclorometano. O filtrado foi lavado com 5% de NaHSO₃ aquoso, NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secado (MgSO₄), filtrado e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: cicloexano → cicloexano/EtOAc 65:35) para fornecer 11,8 g éster de terc-butila de ácido 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico como um óleo amarelo-claro. MS 186,1 ([M+H]⁺)

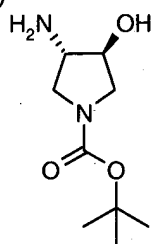


- 22.2 Uma solução de 9,7 g de éster de terc-butila de ácido 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico em 480 ml de MeOH foi cuidadosamente desgaseificada e estimulada com argônio. Ela foi tratada com 660 mg de cloreto de (1R,2R)-(-)-[1,2-cicloexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butilsalicilideno)]cromo (III) (CAS 164931-83-3; disponibilizado por *Strem*). A mistura heterogênea resultante foi novamente desgaseificada, estimulada com argônio, resfriada a 0°C e tratada com 7,2 ml de azida de trimetil silila. A suspensão vermelho-amarronzada escura (vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente, e tornando-se mais e mais compacta) foi agitada em temperatura ambiente durante 21 horas. Em seguida, a mistura foi absorvida em MeOH e tratada com 7,71 g de K₂CO₃. A agitação em temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio foi continuada durante 24 horas, a mistura vagarosamente tornando-se uma solução vermelho/marrom clara. A mistura foi concentrada. O resíduo marrom-alaranjado foi absorvido em CH₂Cl₂ e lavado com H₂O. A camada orgânica foi filtrada, lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄ e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: cicloexano -> cicloexano/EtOAc 1:1) para fornecer 9,7 g de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico como óleo viscoso amarelo. MS 287,1 ([M+AcO]⁺)

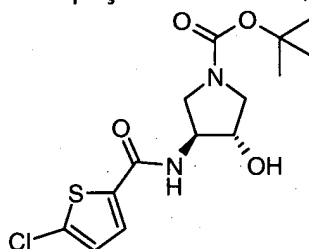


- 22.3 Uma solução de 2,0 g de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico em 25 MeOH foi tratada sob uma at-

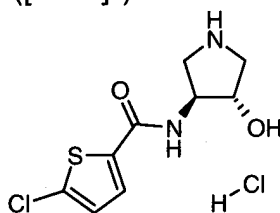
- 5 mosfera de argônio com 100 mg de PtO_2 . A mistura de reação foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. O catalisador foi filtrado e lavado com metanol. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1) para fornecer 1,5 g de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-amina-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico como sólido esbranquiçado. MS 202,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)



- 10 22.4 Empregando-se o procedimento geral C éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-amina-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico foi reagido com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 347,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

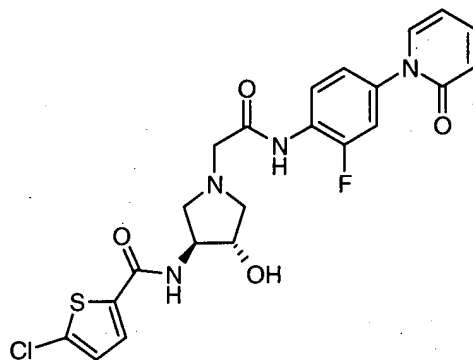


- 15 22.5 Empregando-se o procedimento geral B o éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico foi desprotegido para fornecer cloridrato de ((3S,4S)-4-hidróxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 247,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)



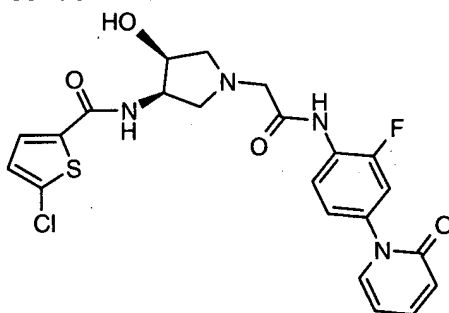
- 22.6 Empregando-se o procedimento geral A com DMF como solvente cloridrato de ((3S,4S)-4-hidróxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-

tiofeno-2-carboxílico foi reagido com 2-bromo-[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-acetamida para fornecer ((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-hidróxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 491,3 ([M+H]⁺)



5 Exemplo 23

Empregando-se os procedimentos análogos como descrito nos exemplos 22.4 - 22.6 éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-amina-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (CAS 190792-75-7; preparado de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-amina-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 22.3) como descrito por S.E. Schaus, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen in *Journal of Organic Chemistry*, 1997, 62(12), 4197) foi convertido em ((3R,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-hidróxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 491,4 ([M+H]⁺)

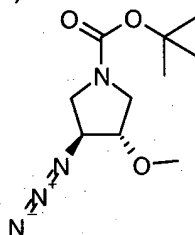


Exemplo 24

24.1 Uma solução de 1,0 g de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 22.2) em 15 ml de acetonitrila e 3 ml de THF foi tratada com 3,0 g de óxido de prata (I) e 2,7 ml de iodometano. A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida novamente tratada com 3,0 g de óxido de prata (I) e 2,7 ml de iodometano. A reação foi agitada durante a

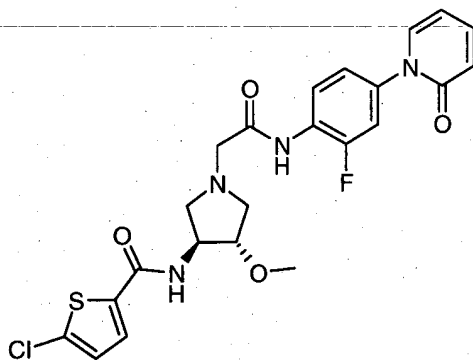
noite em temperatura ambiente, em seguida filtrada. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; cicloexano/EtOAc 2:1) para fornecer 1,0 g de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico como óleo amarelo-claro. MS 243,4 ($[M+H]^+$)

5



24.2 Empregando-se os procedimentos análogos como descrito nos exemplos 17.3 - 17.6 éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3S,4S)-1-([2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil)-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo amarelo-claro. MS 505,3 ($[M+H]^+$)

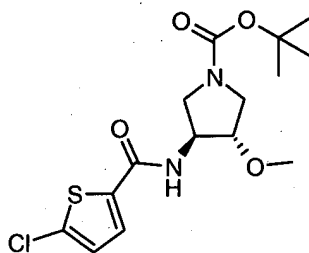
10



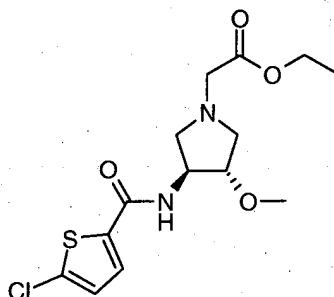
Exemplo 25

25.1 Empregando-se os procedimentos análogos como descrito nos exemplos 22.3 e 22.4 éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 24.1) foi convertido em éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 361,4 ($[M+H]^+$)

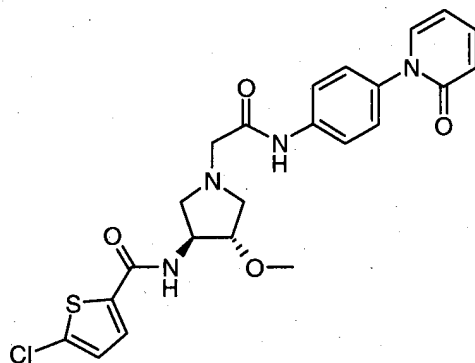
15



25.2 Empregando-se os procedimentos análogos como descrito nos exemplos 6.2 e 6.3 éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il}-acético. Óleo. MS 347,1 ($[M+H]^+$)



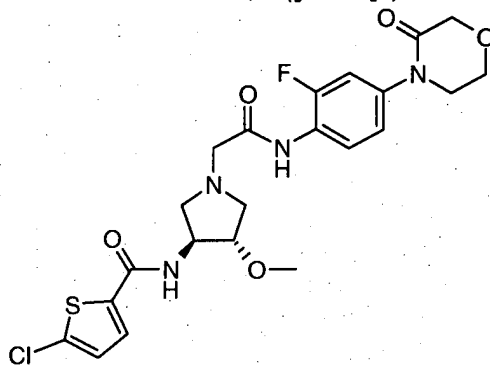
25.3 Empregando-se o procedimento geral F o éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il}-acético foi reagido com 1-(4-amina-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 13143-47-0) para fornecer ((3S,4S)-4-metóxi-1-[[4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 487,1 ($[M+H]^+$)



Exemplo 26

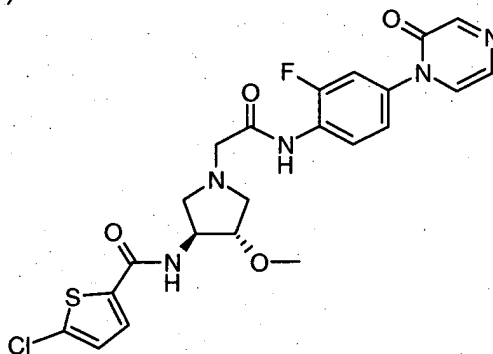
Empregando-se o procedimento geral F o éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il}-acético (exemplo 25.2) foi reagido com 4-(4-amina-3-fluor-fenil)-morfolin-3-ona (CAS

438056-69-0) para fornecer ((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 511,3 ([M+H]⁺)



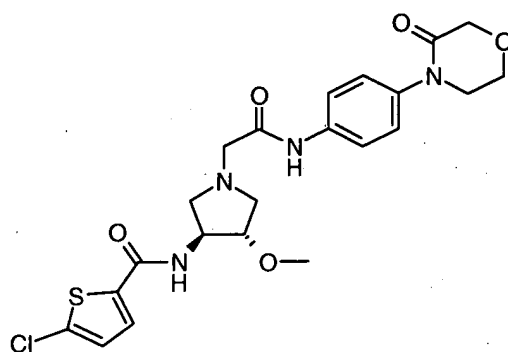
Exemplo 27

- 5 Empregando-se o procedimento geral F o éster de etila de ácido ((3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il)-acético (exemplo 25.2) foi reagido com 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-pirazin-2-ona (preparado de 2-flúor-4-iodoanilina por reação com 1H-pirazin-2-ona, Cu(I)I, N,N'-dimetiletenodiamina e carbonato de cézio em dioxano a 120°C) para
- 10 fornecer ((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 506,3 ([M+H]⁺)



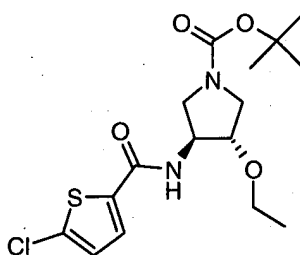
Exemplo 28

- 15 Empregando-se o procedimento geral F o éster de etila de ácido ((3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il)-acético (exemplo 25.2) foi reagido com 4-(4-aminofenil)-morfolin-3-ona (CAS 438056-69-0) para fornecer ((3S,4S)-4-metóxi-1-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 493,0 ([M+H]⁺)

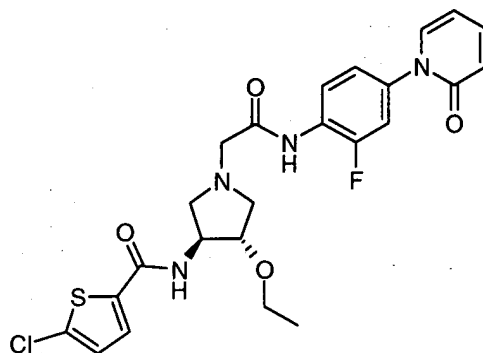


Exemplo 29

29.1 Uma solução de 150 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (e-
 5 exemplo 22.4) em 3 ml de MeCN e 1 ml de THF foi tratada com 300 mg de óxido de prata (I) e 0,35 ml de iodoetano. A mistura de reação foi a-
 gitada durante a noite, em seguida novamente tratada com 300 mg de
 óxido de prata (I) e 0,35 ml de iodoetano. A mistura de reação foi agita-
 da durante a noite em temperatura ambiente, em seguida filtrada. O fil-
 trado foi concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia
 10 (sílica-gel; gradiente: cicloexano -> EtOAc) para fornecer 90 mg de és-
 ter de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-
 amina]-4-etóxi-pirrolidina-1-carboxílico como óleo amarelo-claro. MS
 373,1 ([M-H]⁻)



29.2 Empregando-se os procedimentos análogos como descrito nos exem-
 15 plos 22.5 e 22.6 o éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-
 tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-etóxi-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido
 em ((3S,4S)-4-etóxi-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-
 metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido
 amarelo. MS 519,3 ([M+H]⁺)



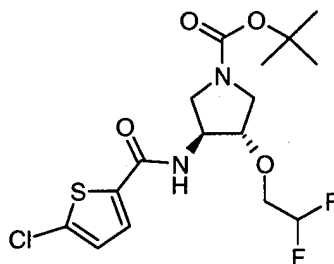
Exemplo 30

30.1 Uma suspensão de 37 mg de NaH (55% em óleo) em 2 ml de DMF foi tratada a 0°C sob uma atmosfera de argônio com uma solução de 270 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 22.4). A

5 mistura de reação foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. Em seguida, 334 mg de trifluorometanossulfonato de 2,2-difluoroetila foram adicionados a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante 2 dias em temperatura ambiente, em seguida diluída com EtOAc e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi isolado por cromatografia (sílica-gel; gra-

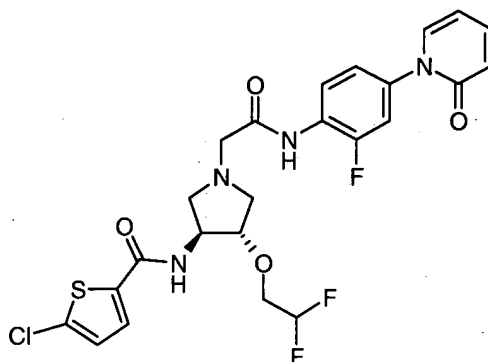
10 diente: cicloexano -> cicloexano/EtOAc 9:1) para fornecer 157 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-(2,2-difluor-etóxi)-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido incolor. MS

15 409,0 ([M+H]⁺)



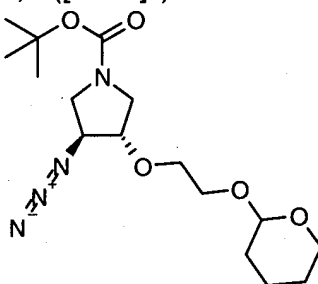
30.2 Empregando-se os procedimentos análogos como descritos nos exemplos 22.5 e 22.6 o éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-(2,2-difluor-etóxi)-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3S,4S)-4-(2,2-difluor-etóxi)-1-[[2-fluor-4-(2-oxo-

20 piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 555,2 ([M+H]⁺)



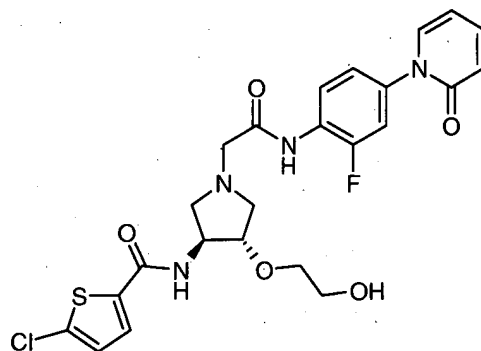
Exemplo 31

31.1 Uma suspensão de 187 mg de NaH (55% de dispersão em óleo mine-
 ral) em 3 ml de DMF sob uma atmosfera de argônio foi resfriada a 0°C
 e tratada com uma solução de 960 mg de éster de terc-butila de ácido
 5 (3S,4S)-3-azido-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 22.2) em 6
 ml de DMF. O banho gelado foi removido e a agitação em temperatura
 ambiente foi continuada durante 90 minutos. A mistura foi resfriada a
 0°C e uma solução de 0,7 ml de 2-(2-bromoetóxi)tetraidro-2H-pirano
 em 1 ml de DMF foi adicionada. A mistura (vagarosamente aquecida
 10 até a temperatura ambiente) foi em seguida agitada durante 18 horas.
 A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O. A fase
 aquosa foi outra vez extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados fo-
 ram lavados com H₂O e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e
 concentrados. O produto bruto foi isolado por cromatografia de coluna
 15 (sílica-gel; gradiente: cicloexano → cicloexano/EtOAc 3:2) para forne-
 cer 545 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-[2-
 (tetraidro-piran-2-ilóxi)-etóxi]-pirrolidina-1-carboxílico como óleo viscoso
 amarelo-claro. MS 357,3 ([M+H]⁺)



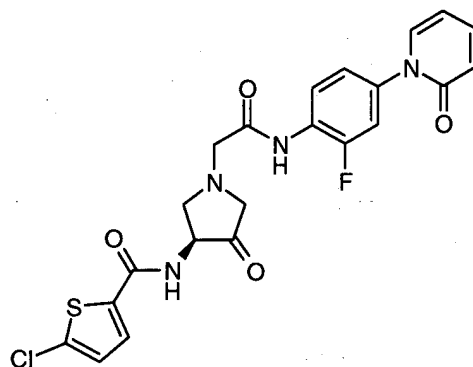
31.2 Empregando-se o procedimento análogo como descrito nos exemplos
 20 22.3 - 22.6 o éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-[2-(tetrai-

dro-piran-2-ilóxi)-etóxi]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em [(3S,4S)-1-{{2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil}-metil}-4-(2-hidróxi-etóxi)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo branco. MS 535,5 ([M+H]⁺)



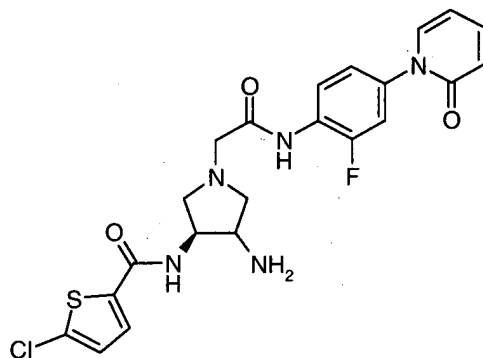
5 Exemplo 32

32.1 Uma solução de 480 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (e-xemplo 22.4) em 14 ml de DMSO/CH₂Cl₂ 1:1 foi resfriada a 0°C e trata-da com 1,34 ml de TEA e 934 mg de complexo de enxofre trióxido-piridina. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente, agitada durante 2 horas, em seguida diluída com CH₂Cl₂ e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concen-trada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para fornecer 315 mg de ((S)-1-{{2-flúor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil}-metil}-4-oxo-pirrolidin-3-il)-amida de á-cido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido amorfo esbranquiçado. MS 489,0 ([M-H]⁻)



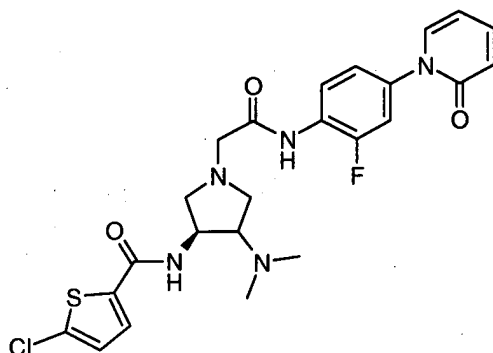
32.2 Uma solução de 100 mg de ((S)-1-{{2-flúor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil}-metil}-4-oxo-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-

5 tiofeno-2-carboxílico em 10 ml de MeOH foi tratada com 1,58 g de acetato de amônio e 14 mg de NaBH₃CN. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concentrada e absorvida em CH₂Cl₂. Os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado para deixar o produto bruto que foi isolado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 4:1) para fornecer 8 mg de ((S)-4-amina-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido esbranquiçado. MS 490,1 ([M+H]⁺)



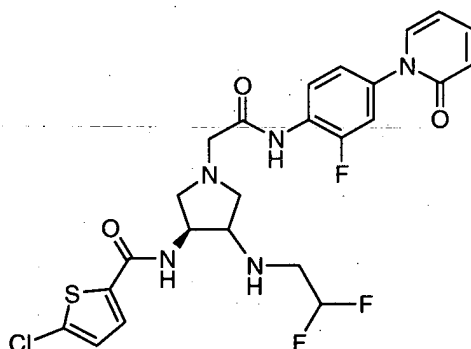
10 Exemplo 33

Uma solução de 50 mg de ((S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-oxo-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (exemplo 32.1) em 2 ml de THF foi tratada com 0,04 ml de solução de dimetilamina (33% em EtOH) e resfriada a 0°C. A mistura de reação
 15 foi trazida ao pH 5 pela adição de AcOH. Em seguida, 7 mg de NaBH₃CN foram adicionados. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite, em seguida concentrada. O produto bruto foi isolado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para fornecer 14 mg de ((S)-4-dimetilamino-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido branco. MS 518,5 ([M+H]⁺)
 20



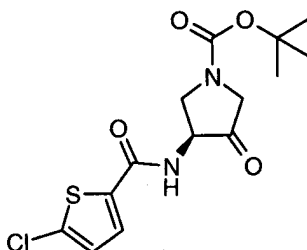
Exemplo 34

Em analogia ao exemplo 33 ((S)-1-([2-fluor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil)-4-oxo-pirrolidin-3-il)-amida (exemplo 32.1) foi reagido com 2,2-difluor etilamina para fornecer ((S)-4-(2,2-difluor-etilamino)-1-([2-fluor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil)-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido amorfo amarelo-claro. MS 552,3 ([M-H]⁻)

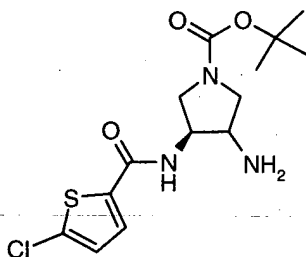


Exemplo 35

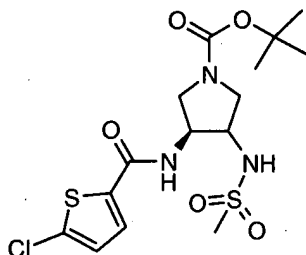
35.1 Empregando-se o mesmo procedimento como descrito no exemplo 32.1 o éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 22.4) foi convertido em éster de terc-butila de ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 345,0 ([M+H]⁺)



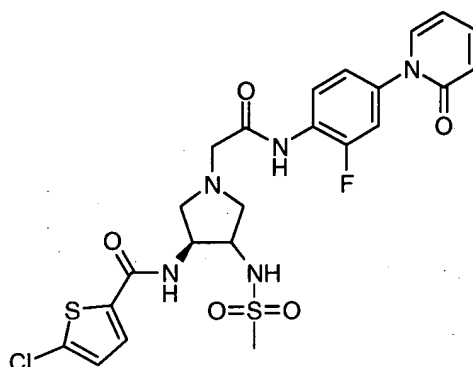
- 35.2 Uma solução de 500 mg de éster de terc-butila de ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico em 20 ml de EtOH foi tratada com 155 mg de cloreto de amônio, 0,49 ml de base de Hünig e 0,86 ml de ortotitanato de tetraisopropila. A mistura de reação foi agitada durante 5 horas a 40°C. Em seguida ela foi resfriada a 0°C, tratada com 110 mg de NaBH₄ e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com H₂O. A camada orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para fornecer 180 mg de éster de terc-butila de ácido (S)-3-amina-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1-carboxílico como sólido amarelo. MS 344,3 ([M-H]⁻)



- 35.3 Em analogia ao exemplo 20.2 o éster de terc-butila de ácido (S)-3-amina-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1-carboxílico foi reagido com sulfonilcloreto de metano para fornecer éster de terc-butila de ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metanossulfonilamino-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 424,0 ([M+H]⁺)

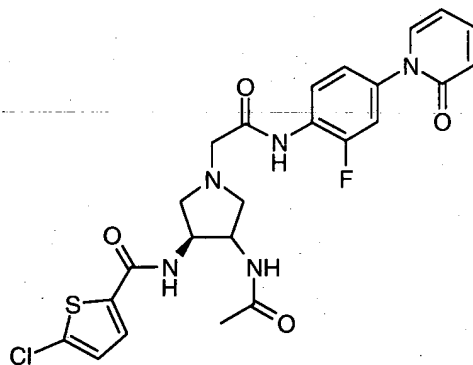


- 35.4 Em analogia aos exemplos 17.4 e 17.5 o éster de terc-butila de ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metanossulfonilamino-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metanossulfonilamino-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 568,2 ([M+H]⁺)



Exemplo 36

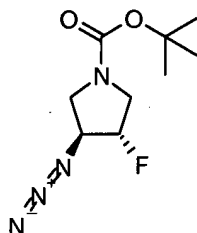
Em analogia aos exemplos 35.3 e 35.4 o éster de terc-butila de ácido (S)-3-amino-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 35.2) foi reagido com cloreto de acetila e em seguida convertido em ((S)-4-acetilamino-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 532,0 ($[M+H]^+$) :



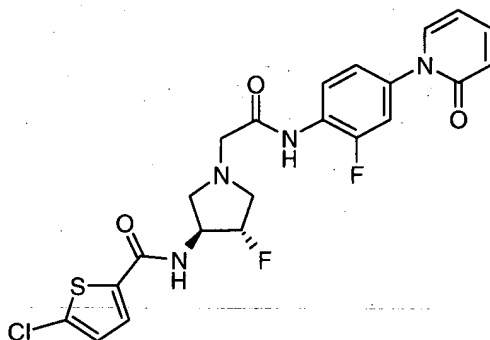
Exemplo 37

37.1 À solução agitada, resfriada (-78°C) de 695 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 22.2) em 5 ml de CH_2Cl_2 sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 2,69 g de trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoenxofre (50% de solução em THF). O banho gelado seco foi removido e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e a agitação foi continuada durante 22 horas. A mistura foi derramada em 10% de Na_2CO_3 aquoso. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: cicloexano $\rightarrow$ cicloexano/EtOAc 3:2) para fornecer 424 mg de éster de terc-butila de ácido (S)-3-azido-4-flúor-pirrolidina-1-

carboxílico como óleo amarelo-claro. MS 409,0 ($[M+H]^+$)

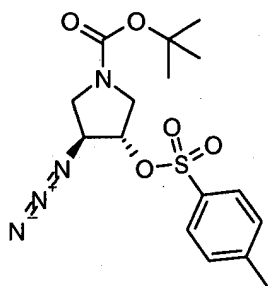


37.2 Empregando-se os procedimentos análogos como descrito nos exemplos 22.3-22.6 o éster de terc-butila de ácido (S)-3-azido-4-fluor-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((S)-4-fluor-1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoyl]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 493,3 ($[M+H]^+$)

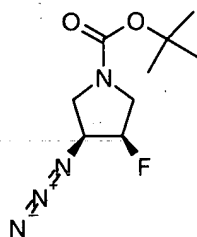


Exemplo 38

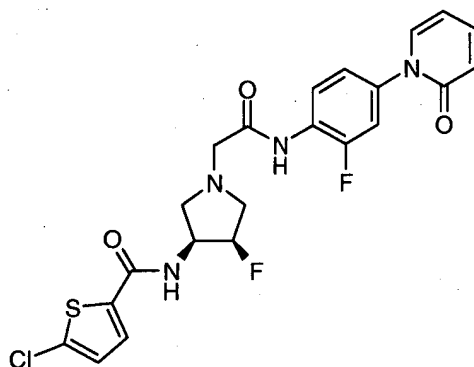
38.1 Uma solução de 530 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 22.2) em 5 ml de piridina foi resfriada a 0°C sob uma atmosfera de argônio e tratada com 664 mg de cloreto de 4-toluenossulfonila. A mistura foi vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 6 horas. A piridina foi destilada. O resíduo foi absorvido em CH_2Cl_2 e 10% de Na_2CO_3 aquoso. A fase orgânica foi lavada com H_2O e salmoura, secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: cicloexano $\rightarrow$ cicloexano/EtOAc 7:3) para fornecer 628 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico como óleo amarelo viscoso. MS 405,3 ($[M+Na]^+$)



- 38.2 Uma solução de 440 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-pirrolidina-1-carboxílico em 8,6 ml de 1M de solução de fluoreto de tetrabutylamônio em THF foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada.
- 5 O produto bruto foi isolado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: cicloexano -> cicloexano/EtOAc 1:1) para fornecer 150 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-azido-4-flúor-pirrolidina-1-carboxílico como líquido incolor. MS 230 ([M])



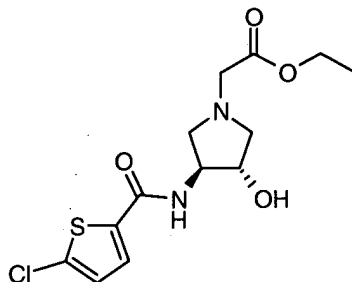
- 38.3 Empregando-se os procedimentos análogos como descrito nos exemplos 22.3 - 22.6 o éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-azido-4-flúor-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3S,4R)-4-flúor-1-([2-flúor-4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil)-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 493,4 ([M+H]⁺)
- 10



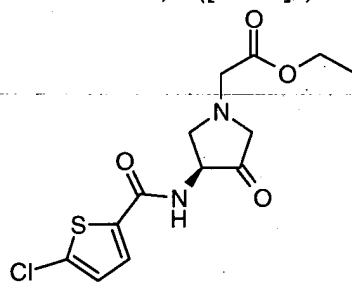
Exemplo 39

- 39.1 Empregando-se o procedimento geral A cloridrato de ((3S,4S)-4-hidróxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (e-
- 15

xemplo 22.5) foi reagido com etiléster de ácido bromoacético para fornecer éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidin-1-il}-acético. Sólido amarelo-claro. MS 333,3 ([M+H]⁺)

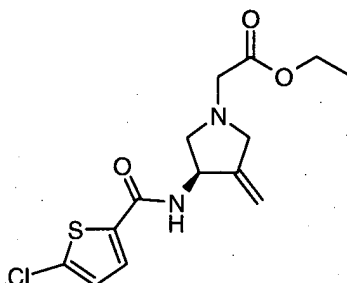


- 5 39.2 Empregando-se o mesmo procedimento como descrito no exemplo 32.1 éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-hidróxi-pirrolidin-1-il}-acético foi convertido em éster de etila de ácido {(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-oxo-pirrolidin-1-il}-acético. Goma amorfa. MS 333,1 ([M+H]⁺)

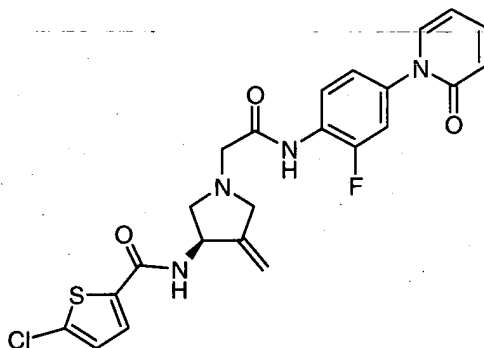


- 10 39.3 A uma suspensão resfriada (0°C) agitada de 44 mg de terc-butilato de potássio em 3 ml de THF sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 149 mg de brometo de metiltrifenilfosfônio. A suspensão amarela foi em seguida agitada durante 1 h 30 minutos, vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente. Uma solução de 100 mg de éster de etila de ácido {(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-oxo-pirrolidin-1-il}-acético em 2 ml de THF foi em seguida adicionada. A mistura foi aquecida ao refluxo e agitada durante 2 horas. A mistura (suspensão marrom escura) foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtO-Ac, lavada com NH₄Cl aquoso saturado, H₂O e salmoura, secada sobre
- 15
- 20 MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, gradiente: CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para fornecer 76 mg de éster de etila de ácido {(R)-3-[(5-cloro-

tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metileno-pirrolidin-1-il}-acético (contaminado com 43% em peso de óxido de trifenilfosfina). Goma amorfa. MS 329,0 ($[M+H]^+$)



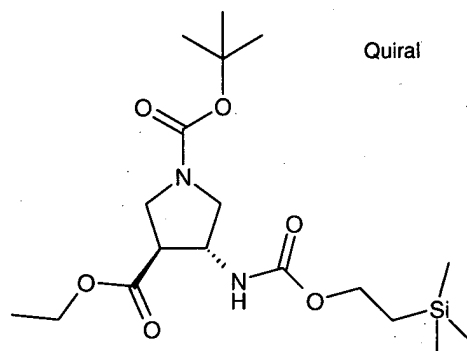
39.4 Empregando-se o procedimento geral F o éster de etila de ácido {(R)-3-
5 [(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metileno-pirrolidin-1-il}-acético foi
reagido com 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (CAS 536747-52-
1, preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente
WO 2003045912) para fornecer ((R)-1-{[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-
fenilcarbamoil]-metil}-4-metileno-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-
10 tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 487,2 ($[M+H]^+$)



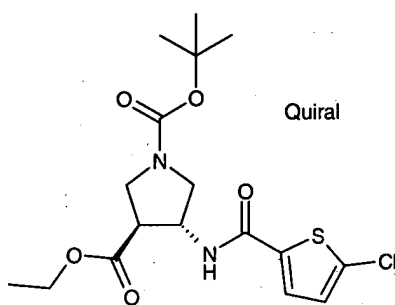
Exemplo 40

40.1 Éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3R,4R)-Pirrolidina-
1,3,4-tricarboxílico (CAS 595556-31-35 g; 17 mmols) foi dissolvido em
tolueno (50 ml), trietilamina (2,43 ml; 17 mmols) e azida de difenilfosfo-
15 rila (3,77 ml; 17 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agi-
tada a 80°C durante 30 minutos. Após o que 2-(trimetilsilil) etanol
(12,41 ml; 87 mmols) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a
90°C durante 14 horas. A mistura de reação foi evaporada, dissolvida
em acetato de etila e extraída com Na₂CO₃ aquoso e HCl aquoso (1N).
20 As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre Na₂SO₄. A

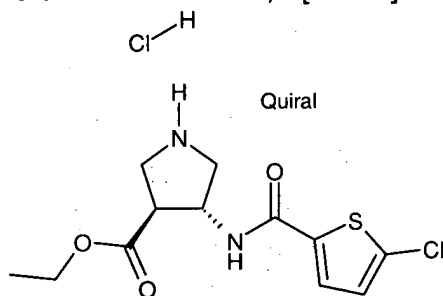
cromatografia instantânea sobre sílica-gel empregando-se DCM/MeOH/NH₃ como eluente produziu 4,6 g (65,6%) de éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,4R)-4-(2-trimetilsilaniletotoxicarbonilamino)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico. MS 403,5 [M+H⁺].



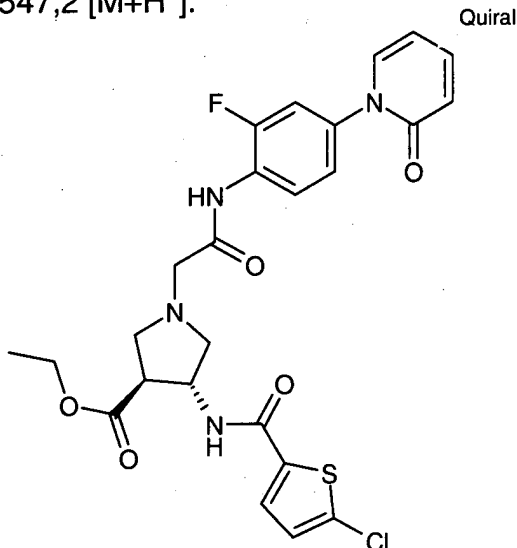
- 5 40.2 Éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,4R)-4-(2-Trimetilsilaniletotoxicarbonilamino)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (1,4 g; 3 mmols) é dissolvido em acetonitrila (15 ml) e TBAF (1,372 g; 4 mmols) é adicionado sob uma atmosfera de argônio. A mistura é agitada durante 18 horas a 50°C. Ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (1,272 g; 8 mmols) é dissolvido em THF (10 ml), N-metil morfolina (0,86 ml; 8 mmols) seguido por cloroformiato de isobutila (1,03 ml; 8 mmols) é adicionado a 0°C a esta solução. Após 30 minutos de agitação a 25°C esta solução é adicionada à mistura de reação acima. Após 18 horas a 25°C mais 0,5 equivalentes de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico ativado é adicionado. A mistura toda é agitada durante 3 dias a 25°C, evaporada à secura, dissolvida em DCM/THF e lavada com 1N de solução aquosa de HCl, 10% de solução aquosa de Na₂CO₃. A fase orgânica é secada sobre Na₂SO₄. A cromatografia instantânea sobre sílica-gel empregando-se DCM/MeOH/NH₃ como eluente produziu 0,522 g (37,2%) de éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1,3-dicarboxílico. Óleo marrom-claro. MS 403,5 [M+H⁺].
- 10
- 15
- 20



- 40.3 Empregando-se o procedimento geral B éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-1,3-dicarboxílico foi convertido em cloridrato de éster de etila de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-3-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 303,4 [M+H⁺].

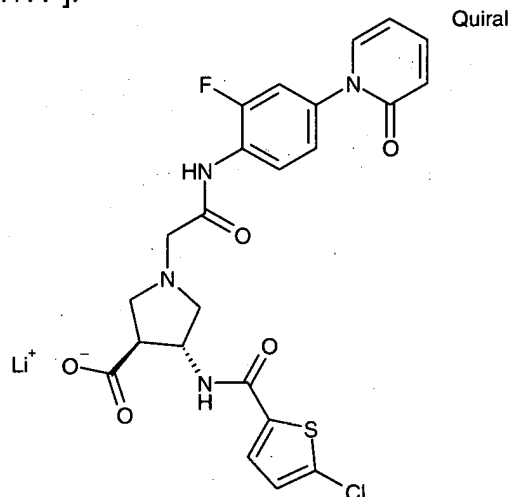


- 40.4 Empregando-se o procedimento geral A com THF como solvente cloridrato de éster de etila de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidina-3-carboxílico foi reagido com 2-bromo-[2-flúor-4-(2-oxopiridin-1-il)-fenil]-acetamida para fornecer éster de etila de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil-carbamoyl]-metil]-pirrolidina-3-carboxílico. Sólido marrom-claro. MS 547,2 [M+H⁺].



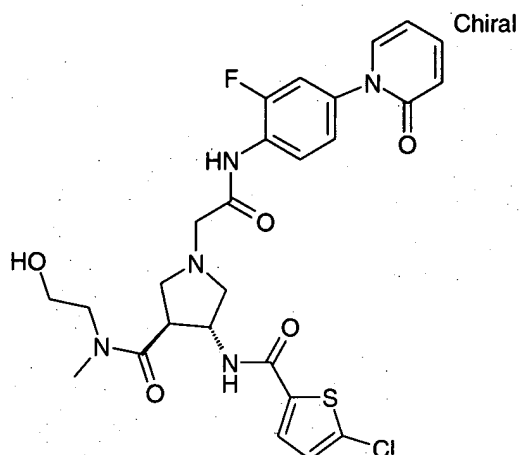
Exemplo 41

Éster de etila de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidina-3-carboxílico (exemplo 40.4; 0,11 g) é dissolvido em THF/água (1:1; 3 ml) e hidrato de LiOH (9 mg) é adicionado à suspensão. A mistura é agitada durante 2 horas a 25°C. O solvente é evaporado à secura para obter 0,102 g (95%) de (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidina-3-carboxilato de lítio. Sólido branco. MS 519,3 [M+H⁺].



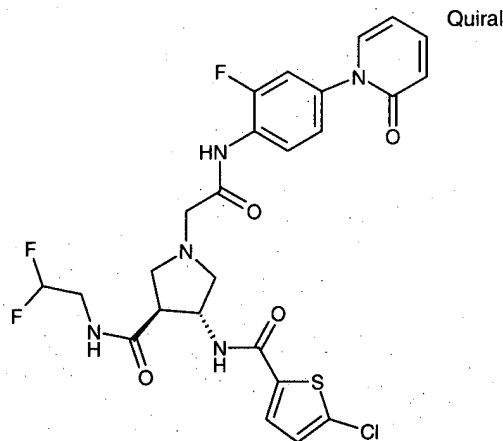
10 Exemplo 42

(3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidina-3-carboxilato de lítio (exemplo 41; 0,09 g) é dissolvido em THF/DMF (1:1; 3 ml) e CDI (0,083 g) é adicionado. A mistura é agitada durante 1 hora a 25°C, após o que 2-(metilamino)-etanol (0,03 ml) é adicionado. A mistura de reação é agitada durante 18 horas a 25°C e evaporada à secura seguido por cromatografia instantânea sobre sílica-gel empregando-se DCM/MeOH/NH₃ como eluente para produzir 0,033 g (33,4%) de (2-hidróxi-etil)-metil-amida de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidina-3-carboxílico. Sólido branco. MS 576,5 [M+H⁺].



Exemplo 43

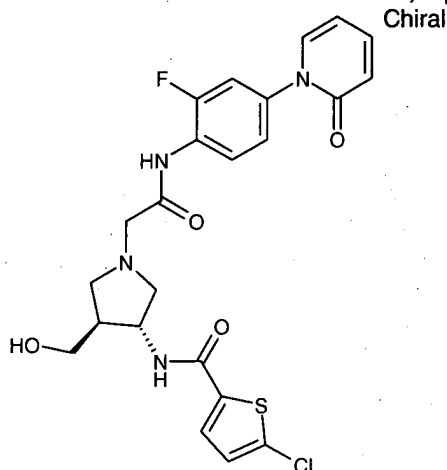
A preparação de (2,2-difluor-etil)-amida de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidina-3-carboxílico é análoga ao exemplo 42 empregando-se 2,2-difluoroetilamina. Sólido branco. MS 582,3 [M+H⁺].



Exemplo 44

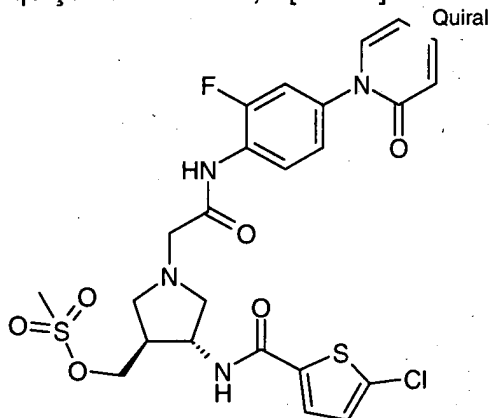
éster de etila de ácido (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-fluor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidina-3-carboxílico (exemplo 40,4; 1,2 g) é dissolvido em etanol (12 ml) sob atmosfera de Ar. NaBH₄ (4 equivalentes) é adicionado e a mistura é agitada durante 18 horas a 25°C. Após o que mais NaBH₄ (5 equivalentes) é adicionado e a mistura de reação é agitada durante outras 24 horas a 25°C. Também NaBH₄ (11 equivalentes) é adicionado e a mistura de reação é agitada durante 72 horas a 25°C para fornecer 80% de conversão do éster ao álcool. Após o que a mistura de reação é evaporada à secura seguido por cromatografia instantânea sobre sílica-gel empregando-se DCM/MeOH/NH₃ como eluente

para produzir 0,435 g (39,3%) de ((3R,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-hidróxi-metil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 505,3 [M+H⁺].



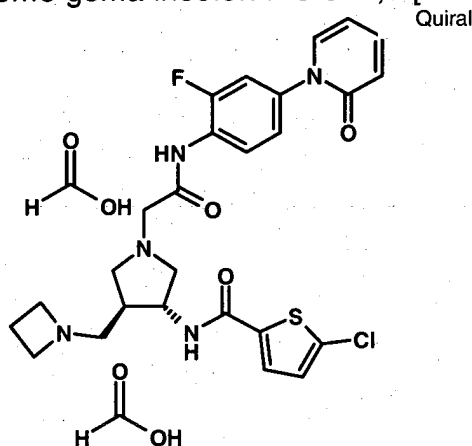
Exemplo 45

- 5 ((3R,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-hidroximetil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (exemplo 44; 2,0 g) é dissolvido em diclorometano (20 ml) sob uma atmosfera de argônio. Piridina (0,48 ml) é gotejada nesta solução seguido por mesilcloreto (0,46 ml) a 0°C. A mistura de reação é agitada a 0°C durante 1
- 10 hora. Após o que a mistura de reação é agitada a 25°C durante 48 horas até a conversão ser concluída. A mistura de reação é tratada com SiO₂ e evaporada à secura seguido por cromatografia instantânea sobre sílica-gel empregando-se DCM/MeOH/NH₃ como eluente para produzir 1,75 g (75,8%) de
- 15 éster de (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-ilmetila de ácido metanossulfônico. Sólido esbranquiçado. MS 583,2 [M+H⁺].



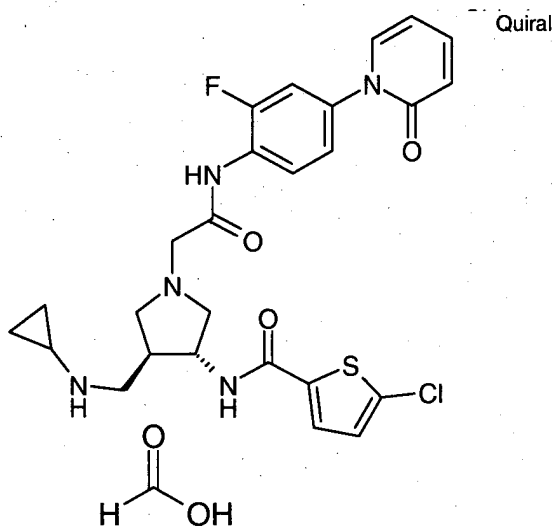
Exemplo 46

- Éster de (3S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-ilmetila de ácido Metanossulfônico (exemplo 45; 50 mg) e azetidina (24 mg) são dissolvidos em DMF (1 ml) em um tubo selado. A mistura de reação é agitada durante 72 horas a 25°C e purificada com HPLC preparativa para produzir 16 mg (34,3%) de diformiato de ((3R,4S)-4-azetidina-1-ilmetil-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como goma incolor. MS 544,3 [M+H⁺].



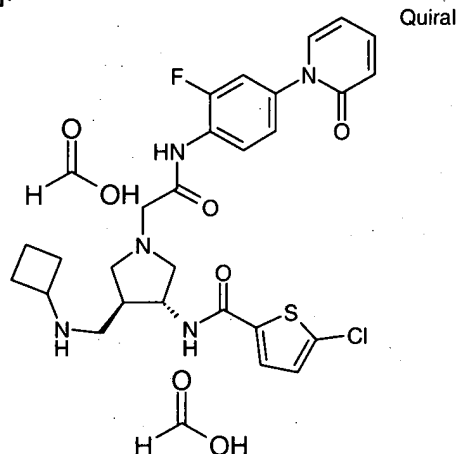
10 Exemplo 47

- Formiato de ((3R,4S)-4-ciclopropilaminometil-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 46 para produzir 28 mg (30,0%) como sólido amarelo-claro. MS 544,3 [M+H⁺].



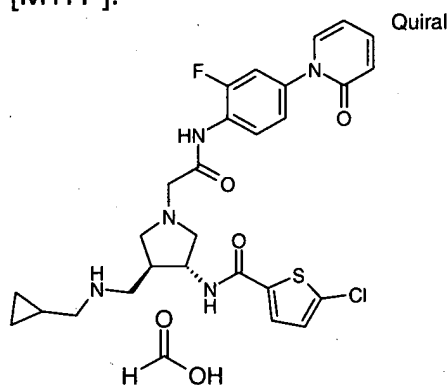
Exemplo 48

Diformiato de ((3R,4S)-4-ciclobutilaminometil-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 46 para produzir 39 mg (40,7%) como sólido amorfo incolor. MS 558,2 [M+H⁺].



Exemplo 49

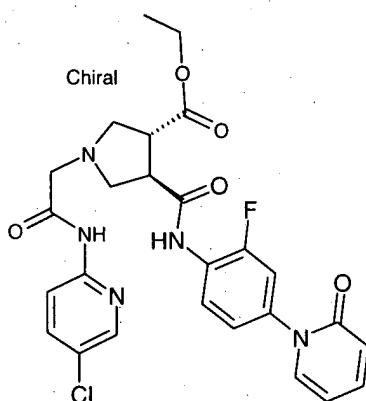
Formiato de ((3R,4S)-4-[(ciclopropilmetil-amina)-metil]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 46 para produzir 39 mg (40,7%) como sólido amorfo amarelo-claro. MS 558,2 [M+H⁺].



Exemplo 50

Cloridrato de éster de etila de ácido (3R,4R)-4-[2-Flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-3-carboxílico (0,315 g; síntese descrita em EP04101265.9 exemplo 28 etapa 3) é suspenso em acetonitrila (10 ml) e K₂CO₃ (0,425 g) é adicionado como sólido. 2-Bromo-N-(5-cloro-2-

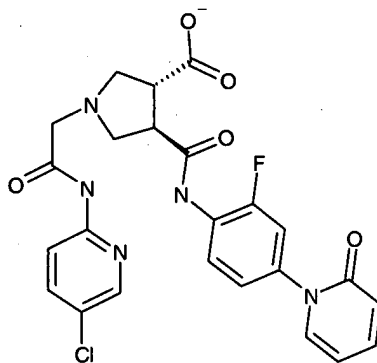
- piridinil)-acetamida (0,23 g) é adicionado e a mistura de reação é agitada a 25°C durante 18 horas. Após o que a mistura é aquecida durante 3 horas a 80°C, resfriada a 25°C e filtrada. O filtrado é evaporado à secua seguido por cromatografia instantânea sobre sílica-gel empregando-se DCM/MeOH/NH₃ como eluente para produzir 0,203 g (46,3%) de éster de etila de ácido (3R,4R)-1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-4-[2-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenilcarba-moil]-pirrolidina-3-carboxílico. Sólido branco. MS 542,3 [M+H⁺].



Exemplo 51

- (3R,4R)-1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-4-[2-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-3-carboxilato de lítio é preparado de éster de etila de ácido (3R,4R)-1-[(5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-4-[2-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidina-3-carboxílico de acordo com o exemplo 41. Sólido branco. MS 514,3 [M+H⁺].

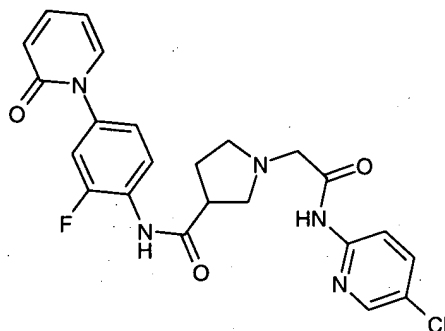
Li⁺ Quiral



- 15 Exemplo 52 (referência)

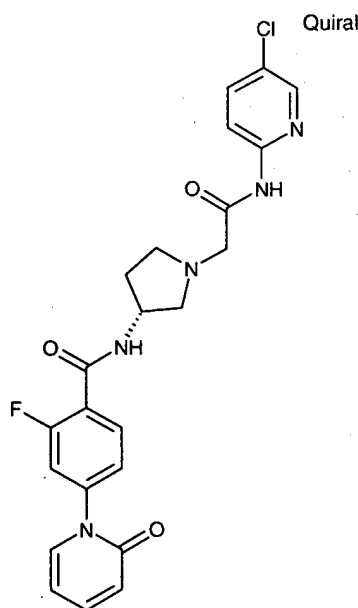
[2-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido 1-[(5-cloro-piridin-2-il-carbamoil)-metil]-pirrolidina-3-carboxílico é preparado do comerci-

almente disponível 3-carbóxi-1-Boc-pirrolidina de acordo com os métodos gerais A, B e C para produzir 0,054 mg (14%) como sólido marrom-claro. MS 470,4 [M+H⁺].



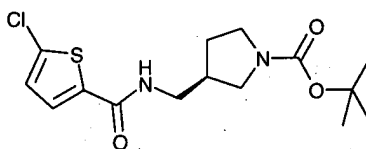
Exemplo 53 (referência)

- 5 N-((R)-1-((5-cloro-piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidin-3-il)-2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida é preparado do comercialmente disponível (3R)-3-(*terc-butoxicarbonilamino*)pirrolidina de acordo com os métodos gerais A, B e D para produzir 0,054 mg (14%) como sólido marrom-claro. MS 470,4 [M+H⁺].



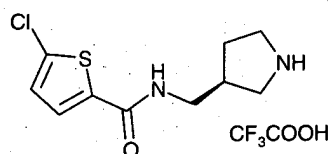
10 Exemplo 54 (referência)

- 54.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de *terc*-butila de ácido (R)-3-[[5-clorotiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo marrom.
- 15 MS 345,0 ([M+H]⁺)



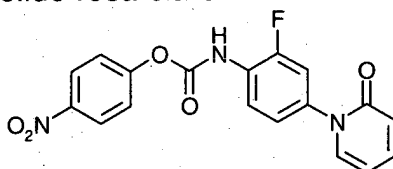
54.2 Empregando-se o procedimento geral C, o éster de terc-butila de ácido (R)-3-([(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil)-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Óleo marrom-claro. MS 245,4

5

([M+H]⁺)

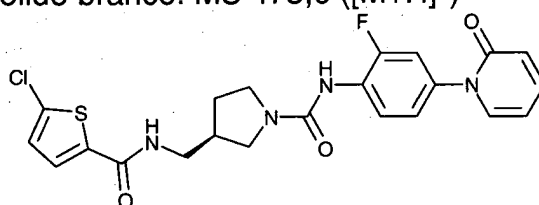
54.3 Empregando-se o método geral G, 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) foi ativado com cloroformiato de 4-nitrofenila para fornecer éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico. Sólido rosa-claro.

10



54.4 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-([(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil)-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 475,0 ([M+H]⁺)

15

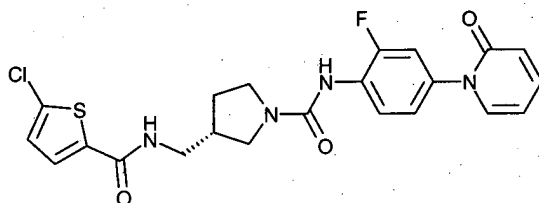


Exemplo 55 (referência)

O enantiômero [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-([(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil)-pirrolidina-1-carboxílico foi preparado de acordo com os exemplos 54.1 - 54.4 iniciando com (R)-

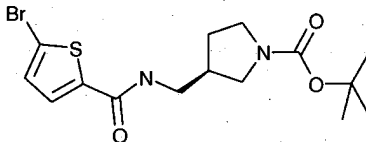
20

3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina. Sólido amarelo-claro. MS 475,0 ($[M+H]^+$)

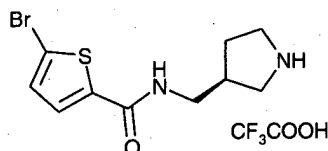


Exemplo 56 (referência)

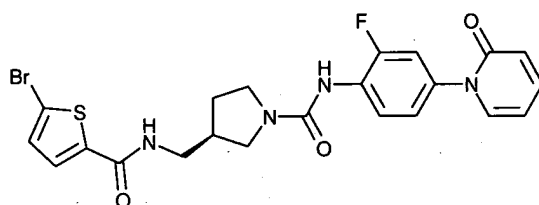
- 56.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 5-bromotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[5-bromotiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo amarelo. MS 389,0 ($[M+H]^+$)



- 56.2 Empregando-se o procedimento geral C, o éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[5-bromo-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico. Óleo amarelo. MS 288,9 ($[M+H]^+$)

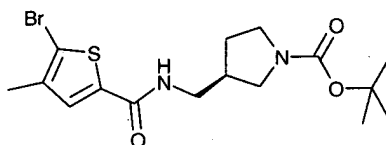


- 56.3 Empregando-se o método geral H, o trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-bromotiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 521,3 ($[M+H]^+$)

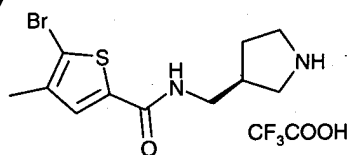


Exemplo 57 (referência)

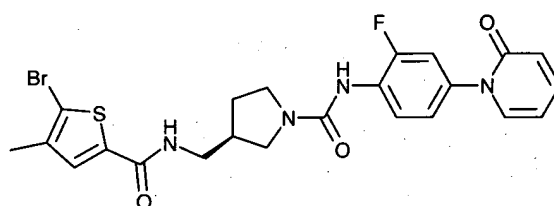
57.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (preparado de acordo com M. Nemec e outros, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 1974, 39, 3527) para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 403,3 ([M-H]⁻)



57.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico. Óleo incolor. MS 301,0 ([M-H]⁻)

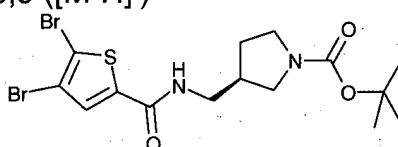


57.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 530,8 ([M-H]⁻)

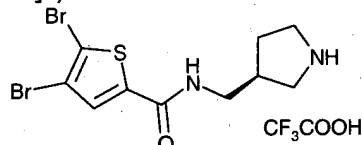


Exemplo 58 (referência)

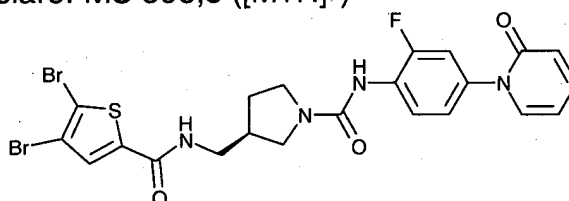
58.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 4,5-dibromotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[4,5-dibromo-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 466,9 ([M-H]⁻)



58.2 Empregando-se o procedimento geral C, o éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[4,5-dibromo-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 4,5-dibromo-tiofeno-2-carboxílico. Óleo amarelo-claro. MS 349,9 ([M+H]⁺)

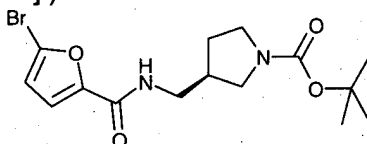


58.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 4,5-dibromo-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[4,5-dibromo-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 598,8 ([M+H]⁺)

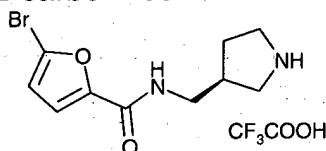


Exemplo 59 (referência)

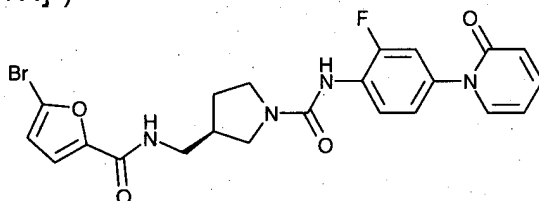
59.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[5-bromo-furan-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 373,1 ([M-H]⁻)



59.2 Empregando-se o procedimento geral C, o éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[5-bromo-furan-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico. Óleo alaranjado. MS 273,1 ([M+H]⁺)

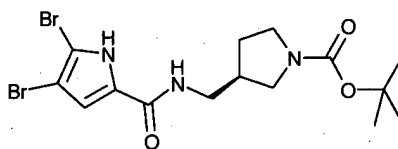


10 59.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-bromo-furan-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 504,9 ([M+H]⁺)

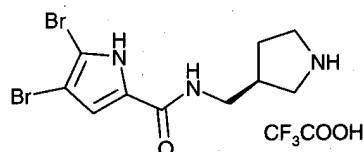


Exemplo 60 (referência)

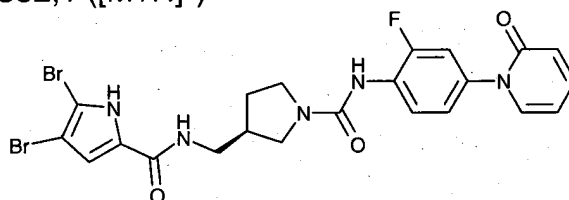
60.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 4,5-dibromo-1H-pirrol-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[4,5-dibromo-1H-pirrol-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 449,9 ([M-H]⁻)



- 5 60.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[4,5-dibromo-1H-pirrol-2-carbonil]-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 4,5-dibromo-1H-pirrol-2-carboxílico. Óleo vermelho. MS 349,9 ($[M-H]^-$)

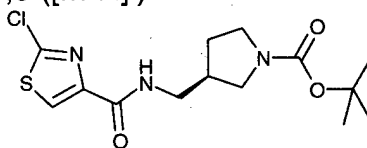


- 10 60.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 4,5-dibromo-1H-pirrol-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o exemplo 54.3) para fornecer ((R)-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 4,5-dibromo-1H-pirrol-2-carboxílico. Sólido branco. MS 582,1 ($[M+H]^+$)



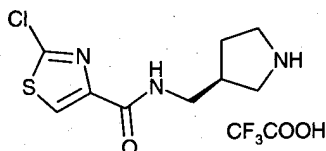
Example 61 (referência)

- 15 61.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico (preparado de acordo com R. Walsh e outros. *Chimica Therapeutica*, 1973, 8, 199) para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[2-cloro-tiazol-4-carbonil]-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 343,9 ($[M-H]^-$)

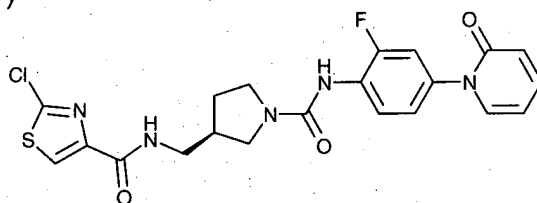


- 20 61.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido

(R)-3-[[2-cloro-tiazol-4-carbonil]-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico. Óleo amarelo-claro. MS 246,1 ([M+H]⁺)

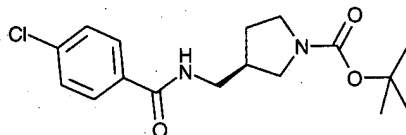


- 5 61.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o exemplo 54.3) para fornecer
- 10 {(R)-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-3-ilmetil]-amida de ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico. Sólido branco. MS 476,0 ([M+H]⁺)

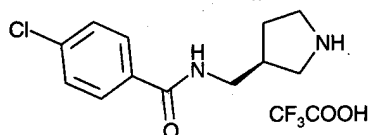


Exemplo 62 (referência)

- 15 62.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 4-cloro-benzóico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo amarelo. MS 339,3 ([M+H]⁺)

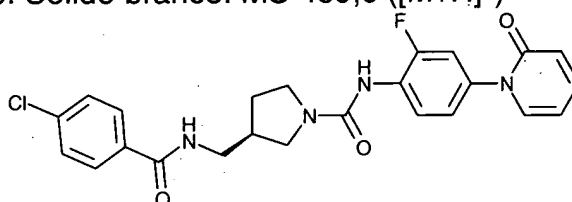


- 20 62.2 Empregando-se o procedimento geral C, o éster de terc-butila de ácido (R)-3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de 4-cloro-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-benzamida. Óleo amarelo. MS 239,3 ([M+H]⁺)



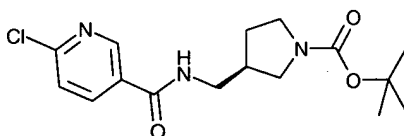
- 62.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de 4-cloro-N-(S)-1-

pirrolidin-3-ilmetil-benzamida foi reagido com o éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com Exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[(4-cloro-benzoilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 469,0 ($[M+H]^+$)

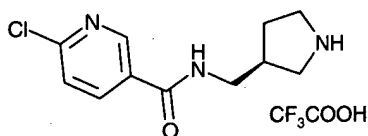


Exemplo 63 (referência)

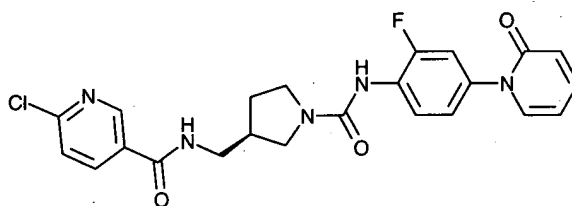
63.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com o ácido 6-cloro-nicotínico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[6-cloro-piridina-3-carbonil]-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo amarelo. MS 340,1 ($[M+H]^+$)



63.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[6-cloro-piridina-3-carbonil]-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de 6-cloro-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-nicotinamida. Óleo amarelo. MS 240,3 ($[M+H]^+$)

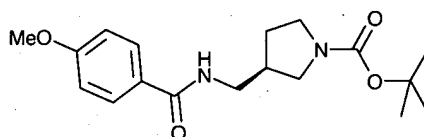


63.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de 6-cloro-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-nicotinamida foi reagido com o éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com Exemplo 54.3) para fornecer 6-cloro-N-[(R)-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-3-ilmetil]-nicotinamida. Sólido branco. MS 470,1 ($[M+H]^+$)

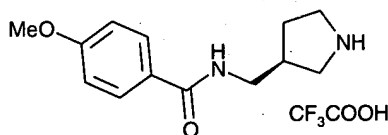


Exemplo 64 (referência)

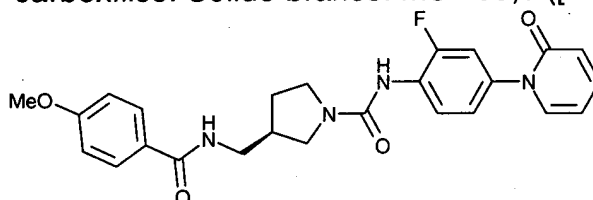
- 64.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com o ácido 4-metóxi-benzóico para fornecer o éster de terc-butila de ácido (R)-3-[(4-metóxi-benzoilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo amarelo. MS 335,1 ($[M+H]^+$)



- 64.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[(4-metóxi-benzoilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de 4-metóxi-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-benzamida. Óleo amarelo. MS 235,1 ($[M+H]^+$)



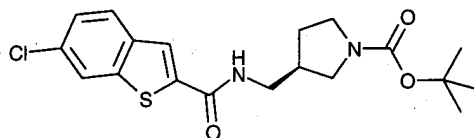
- 64.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de 4-metóxi-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-benzamida foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com Exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[(4-metóxi-benzoilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 465,0 ($[M+H]^+$)



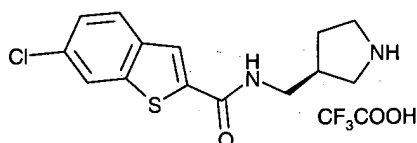
Exemplo 65 (referência)

- 65.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (preparado de acordo com W. R. Ewing e outros, pedi-

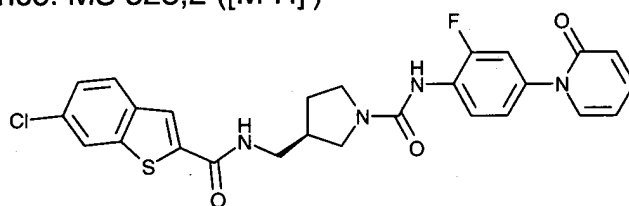
do de patente WO 2001007436) para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[(6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 392,9 ([M-H]⁻)



- 5 65.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[(6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. Óleo incolor. MS 293,1 ([M-H]⁻)

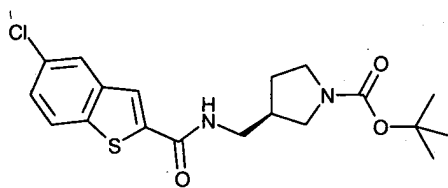


- 10 65.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o Exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[(6-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico.
- 15 Sólido branco. MS 523,2 ([M-H]⁻)

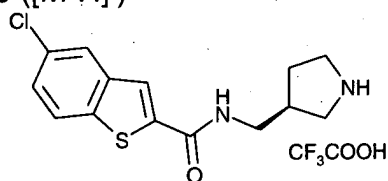


Exemplo 66 (referência)

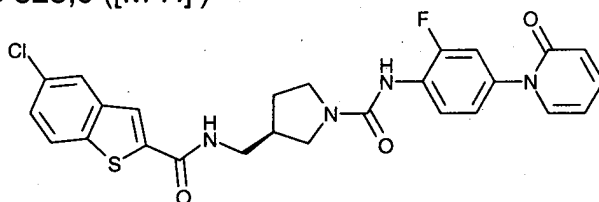
- 20 66.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com o ácido 5-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 392,9 ([M-H]⁻)



66.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. Óleo amarelo-claro. MS 293,0 ($[M-H]^+$)

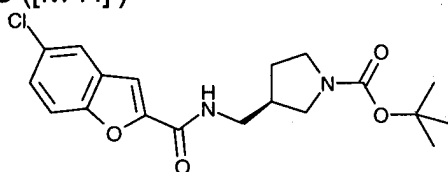


66.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o Exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 523,0 ($[M-H]^+$)



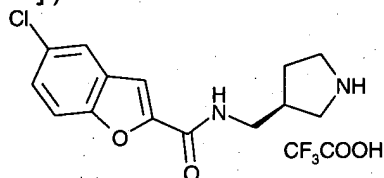
Exemplo 67 (referência)

67.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com o ácido 5-cloro-benzofuran-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-benzofuran-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 377,3 ($[M-H]^+$)

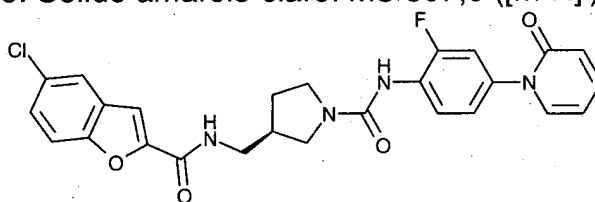


67.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido

(R)-3-[[5-cloro-benzofuran-2-carbonil]-amina]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-benzofuran-2-carboxílico. Óleo amarelo-claro. MS 277,1 ([M-H]⁻)

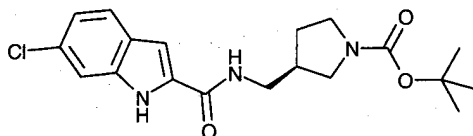


- 5 67.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-benzofuran-2-carboxílico foi reagido com o éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o Exemplo 54.3) para fornecer
- 10 [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-benzofuran-2-carbonil]-amina]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 507,0 ([M-H]⁻)

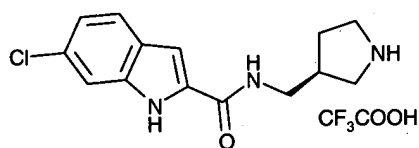


Exemplo 68 (referência)

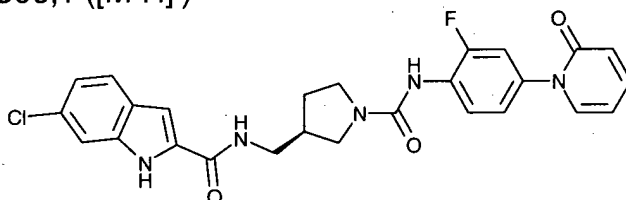
- 68.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com o ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[6-cloro-1H-indol-2-carbonil]-amina]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 376,1 ([M-H]⁻)



- 68.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[6-cloro-1H-indol-2-carbonil]-amina]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 276,0 ([M-H]⁻)
- 20

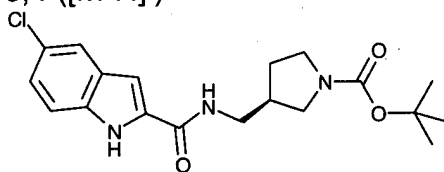


- 68.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o Exemplo 54.3) para fornecer
- 5 {(R)-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-3-ilmetil}-amida de ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 506,1 ([M-H]⁻)

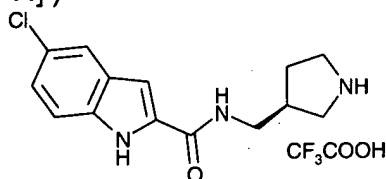


Exemplo 69 (referência)

- 69.1 Empregando-se o procedimento geral E, (R)-3-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com o ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 376,4 ([M-H]⁻)
- 10



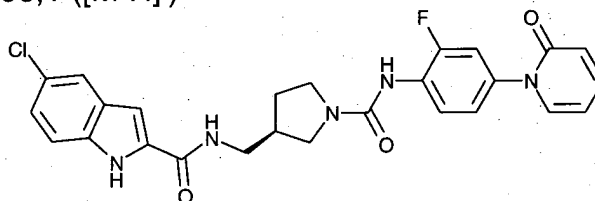
- 69.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 276,0 ([M-H]⁻)
- 15



- 69.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-

ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o Exemplo 54.3) para fornecer

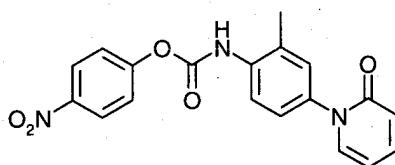
5 ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 506,1 ([M-H]⁻)



Exemplo 70 (referência)

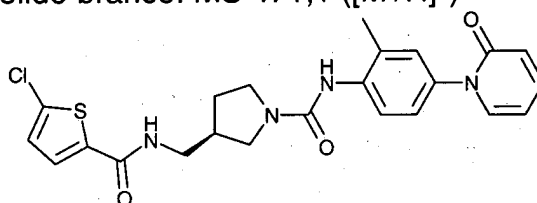
70.1 Empregando-se o método geral G, 1-(4-amina-3-metil-fenil)-1H-piridin-2-ona (preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) foi ativado com cloroformiato de 4-nitrofenila para

10 fornecer o éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico. Sólido cinza-claro.



70.2 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico para fornecer [2-metil-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 471,1 ([M+H]⁺)

15

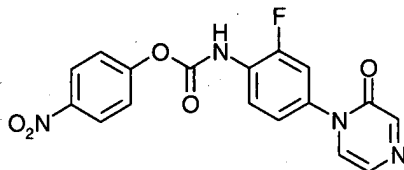


Exemplo 71 (referência)

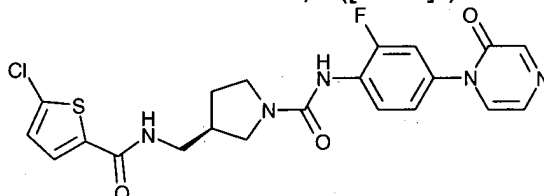
71.2 Empregando-se o método geral G, 1-(4-amina-3-flúor-fenil)-1H-pirazin-2-ona (preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) foi ativado com cloroformiato de 4-nitrofenila para

20

fornecer éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-carbâmico. Sólido amarelo-claro.

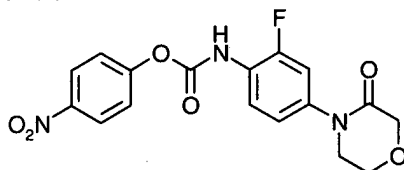


- 71.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-carbâmico para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-pirazin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 476,0 ([M+H]⁺)

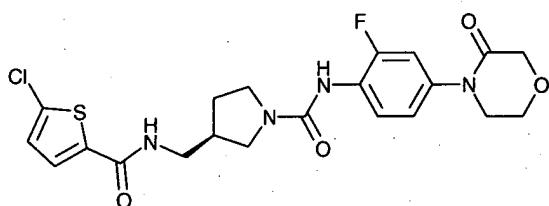


Exemplo 72 (referência)

- 72.1 Empregando-se o método geral G, 4-(4-amina-3-flúor-fenil)-morfolin-3-ona (preparado de acordo com C. F. Bigge e outros, pedido de patente WO 2003045912) foi ativado com cloroformiato de 4-nitrofenila para fornecer éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-carbâmico. Sólido branco.

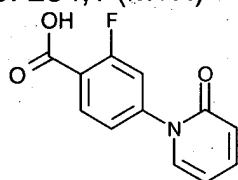


- 72.1 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de ((S)-1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-carbâmico para fornecer [2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 481,3 ([M+H]⁺)

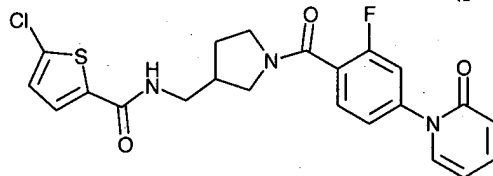


Exemplo 73 (referência)

- 73.1 A uma solução de 10,96 g de ácido 4-bromo-2-flúor-benzóico em 40 ml de DMSO foi adicionado subsequêntemente 6,67 g de 2-hidroxipiridina, 1,10 g de 8-hidroxiquinolína, 1,43 g de Cu(I)I e 7,61 g de K₂CO₃ e a mistura foi aquecida a 150°C durante 18 horas. A suspensão foi diluída com água, filtrada, o resíduo foi lavado com AcOEt, triturado com Me-OH, filtrado e secado para fornecer 5,77 g de ácido 2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzóico. MS: 234,1 (M+H)⁺

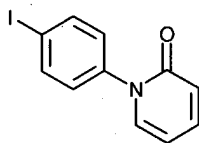


- 73.2 Empregando-se o método geral E, trifluoroacetato de 1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (preparado de acordo com Exemplo 54.1 - 54.2) foi reagido com o ácido 2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzóico para fornecer {1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-3-ilmetil}-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 460,3 ([M+H]⁺)



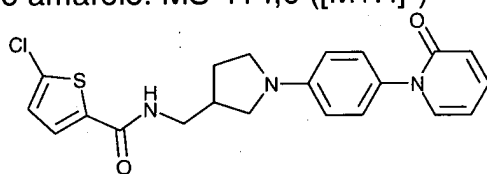
15 Exemplo 74 (referência)

- 74.1 Empregando-se o método descrito no Exemplo 73.1, 1,4-diiodobenzeno foi reagido com 2-hidroxipiridina para fornecer 1-(4-iodo-fenil)-1H-piridin-2-ona. Sólido amarelo-claro. MS: 298,1 (M+H)⁺



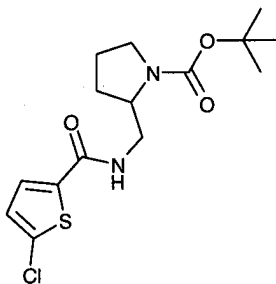
- 74.2 De acordo com M. Hepperle e outros (Tetrahedron Letters, 2002, 43,

3359), uma mistura de 1-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (27 mg, preparado de acordo com Exemplo 54.1 - 54.2) e 1-(4-iodo-fenil)-1H-piridin-2-ona (30 mg), em tolueno (0,5 ml) e THF (0,25 ml) foi tratada com rac-2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina (4 mg), complexo de tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio-clorofórmio (2,5 mg) e uma solução de NaOt-Bu (17 mg) em THF (0,25 ml) e aquecido à temperatura de refluxo durante 5 horas. A mistura foi dividida entre HCl a 1 N e AcOEt, a camada orgânica foi secada e evaporada. O material bruto foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa em sílica empregando-se CH₂Cl₂/MeOH (9:1) para fornecer {1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-pirrolidin-3-ilmetil}-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Óleo amarelo. MS 414,0 ([M+H]⁺)

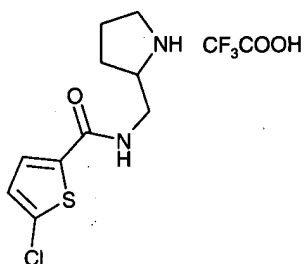


Exemplo 75 (referência)

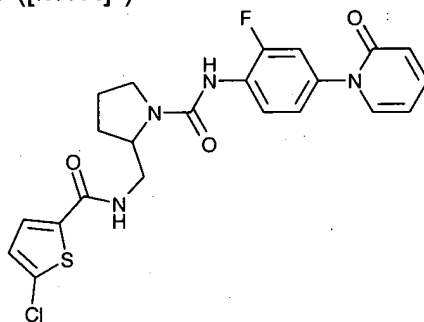
15 75.1 Empregando-se o procedimento geral E, rac-2-aminometil-1-N-terc-butoxicarbonil-pirrolidina foi acoplado com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer éster de terc-butila de ácido rac-2-[[5-clorotiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo marrom. MS 345,0 ([M+H]⁺)



20 75.2 Empregando-se o procedimento geral C, éster de terc-butila de ácido rac-2-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de (pirrolidin-2-ilmetil)-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Óleo vermelho. MS 245,4 ([M+H]⁺)

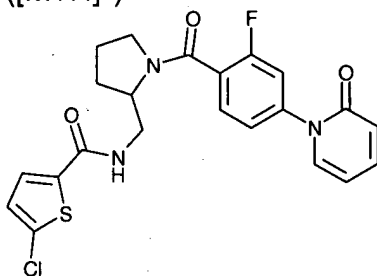


- 75.3 Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de (pirrolidin-2-ilmetil)-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com Exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido rac-2-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 475,1 ($[M+H]^+$)



Exemplo 76 (referência)

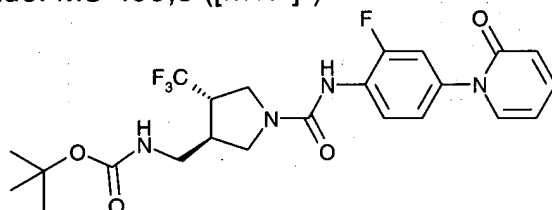
- Empregando-se o método geral H, trifluoroacetato de (pirrolidin-2-ilmetil)-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (exemplo 75.2) foi reagido com ácido 2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzóico (preparado de acordo com Exemplo 54.1) para fornecer {1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzoil]-pirrolidin-2-ilmetil}-amida de ácido rac-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 460,0 ($[M+H]^+$)



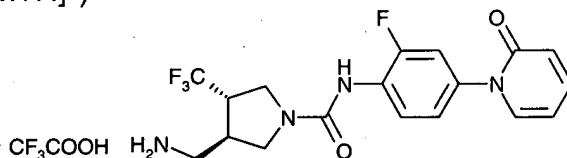
15 Exemplo 77

- 77.1 Empregando-se o procedimento geral H, éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-(4-trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbâmico (H. Fukui e ou-

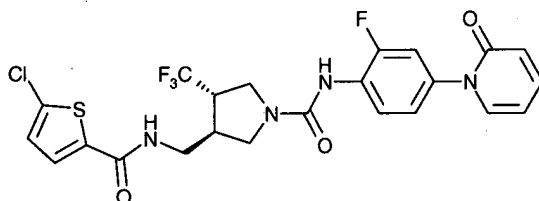
tros, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 2833) foi acoplado com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com Exemplo 54.3) para fornecer éster de terc-butila de ácido {(3R,4S)-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-4-trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil}-carbâmico. Óleo alaranjado. MS 499,3 ($[M+H]^+$)



77.2 Empregando-se o método geral C, éster de terc-butila de ácido {(3R,4S)-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-4-trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil}-carbâmico foi convertido em trifluoroacetato de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-aminometil-4-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo vermelho. MS 399,1 ($[M+H]^+$)



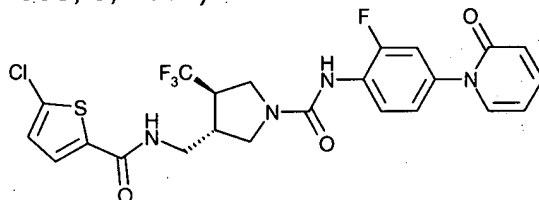
77.3 Empregando-se o método geral E, trifluoroacetato de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-aminometil-4-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico foi acoplado com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amina]-metil}-4-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 443,0 ($[M+H]^+$)



Exemplo 78

O enantiômero [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3S,4R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amina]-metil}-4-trifluorometil-

pirrolidina-1-carboxílico foi preparado de acordo com os Exemplos 77.1 - 77.3 iniciando com éster de terc-butila de ácido (3R,4R)-(4-trifluorometil-pirrolidin-3-ilmetil)-carbâmico (H. Fukui e outros, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1998, 8, 2833). Sólido amarelo-claro. MS 543,2 ($[M+H]^+$)

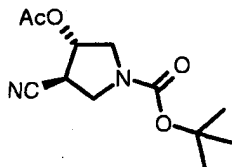


5 Exemplo 79

79.1 A uma solução de 17,1 g (98,2% de pureza GC) de éster de terc-butila de ácido trans, rac-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (preparado de acordo com C. Y. Hong e outros (*Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13, 4399), por D. J. Kim e outros (*Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, 40, 3584) ou por S. U. Hansen & M. Bols (*Acta Chemica Scandinavica*, 1997, 52, 1214)) em 765 ml de éter de t-butilmetila e 85 ml de acetato de vinila foi adicionado 21,3 g de Lipase AK (Amano Enzyme Inc.) e a suspensão foi agitada a 22°C até aproximadamente 54% de conversão (como calculado dos ee-valores do substrato e produto de acordo com C. J. Sih e outros (*J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 7294)) foi alcançado. A enzima foi filtrada, o filtrado evaporado em vácuo e o óleo residual cromatografado sobre 400 g de sílica-gel (0,040 - 0,063 mm; diclorometano/éter de dietila 9:1 → 3:1) para fornecer o éster de terc-butila de ácido (S,S)-3-acetóxi-4-ciano-pirrolidina-1-carboxílico enriquecido opticamente formado (10,7 g; 84% ee, opticamente também enriquecido no Exemplo 60.2) e o éster de terc-butila de ácido (R,R)-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico retido (6,9 g). Analíticos: +EI-MS: 213,3 ($M+H^+$); $[\alpha]_D = +1,20^\circ$ ($c = 1,00$, $CHCl_3$); 97,8% ee (GC sobre BGB-176; 30 m x 0,25 mm; H_2 ; 90kPa; 130°C a 200°C com 2°C/minuto; inj. 200°C).

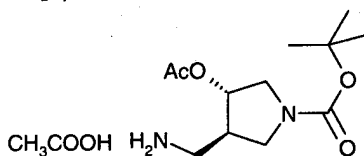
79.2 O opticamente enriquecido éster de terc-butila de ácido (S,S)-3-acetóxi-4-ciano-pirrolidina-1-carboxílico (10,4 g, 84% ee) foi dissolvido em 500 ml de éter de t-butilmetila (lento). A solução foi emulsificada sob agitação vigorosa com 4 l de NaCl de 0,1M, 3,7mM de tampão de fosfato de

sódio pH 7,0. A hidrólise foi iniciada adicionando-se 750 mg de Quirazima L-2 (Roche Applied Sciences) e o pH foi mantido em 7,0 pela



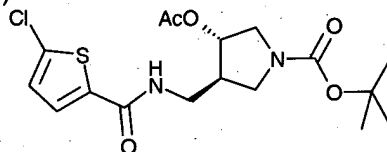
adição controlada de 0,1 M de solução de NaOH (pH-stato) sob agitação vigorosa em temperatura ambiente. Após um consumo de 51,3 ml de 0,1M de solução de NaOH (após 91 h) a mistura de reação foi extraída com 4 l e 2 x 3 l de diclorometano (separação de fase incompleta devido a fase intermediária). As fases orgânicas combinadas foram concentradas e o óleo residual cromatografado sobre 150 g de sílica-gel (0,040-0,063 mm; diclorometano/éter de dietila 9:1) para fornecer o opticamente retido também enriquecido éster de terc-butila de ácido (S,S)-3-acetóxi-4-ciano-pirrolidina-1-carboxílico (8,1 g). Analíticos: +EI-MS: 255 (M+H⁺); [α]_D = -11,88° (c = 1,02, CHCl₃); 98,7% ee (GC sobre BGB-176; 30 m x 0,25 mm; H₂; 90 kPa; 130°C a 200°C com 2°C/minuto; inj. 200°C).

79.3 Uma suspensão de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-acetóxi-4-ciano-pirrolidina-1-carboxílico (89 mg) em 10 ml de AcOEt e 0,2 ml de clorofórmio, 0,2 ml de AcOH e 4 mg de PtO₂ foi hidrogenada a 22°C e pressão atmosférica durante 16 horas. A suspensão foi filtrada e o filtrado evaporado para fornecer acetato de éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-acetóxi-4-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico. Semi-sólido incolor. MS 259,3 ([M+H]⁺)

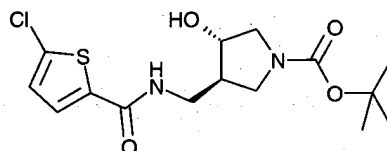


79.4 Empregando-se o procedimento geral E, o acetato de éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-acetóxi-4-aminometil-pirrolidina-1-carboxílico foi acoplado com ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer o éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-acetóxi-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo marrom. MS 347,0

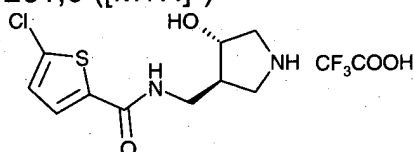
5 ([M-iso-buten+H]⁺)



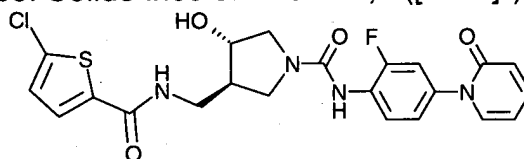
79.5 Uma solução de éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-acetóxi-4-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-pirrolidina-1-carboxílico (20 mg) em 1 ml de uma solução a 2M de NH₃ em MeOH foi agitada a 22°C durante 1 hora e evaporada para fornecer o éster de terc-butila de ácido (3R,4S)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo marrom-claro. MS 305,1 ([M-isobuteno+H]⁺)



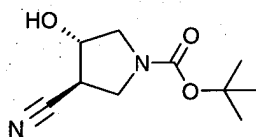
10 79.6 Empregando-se o método geral C, o éster de terc-butila de ácido (3R,4S)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de (4-hidróxi-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido (3S,4S)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Óleo amarelo. MS 261,0 ([M+H]⁺)



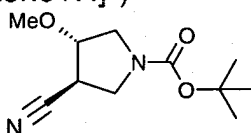
15 79.7 Empregando-se o método geral H, para trifluoroacetato de (4-hidróxi-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido (3S,4S)-5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com Exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil}-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido incolor. MS 491,0 ([M+H]⁺)



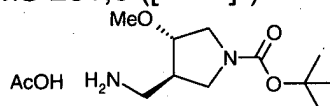
- 80.1 Uma solução de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-acetóxi-4-ciano-pirrolidina-1-carboxílico (1,00 g, preparado de acordo com o Exemplo 79.2) em 10 ml de uma solução a 2M de NH_3 em MeOH foi agitada a 22°C durante 1 hora e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica (heptano/AcOEt, 2.5:1) para fornecer o éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido incolor. MS 213,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)



- 80.2 Uma suspensão de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (212 mg) em 10 ml de THF e 2,32 g de Ag_2O e 0,62 ml de CH_3I foi aquecida em um tubo selado a 50°C durante 16 horas. A suspensão foi filtrada e o filtrado cromatografado sobre sílica (heptano/AcOEt, 3:1) para fornecer 161 mg de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-ciano-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico. Óleo incolor. MS 171,4 ($[\text{M-isobuteno}+\text{H}]^+$)

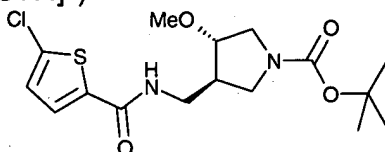


- 80.3 Uma suspensão de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-ciano-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico (150 mg) em 15 ml de EtOH, 0,3 ml de clorofórmio, 0,38 ml de AcOH e 8 mg de PtO_2 foi hidrogenada a 22°C e pressão atmosférica durante 16 horas. A suspensão foi filtrada e o filtrado evaporado para fornecer 188 mg de acetato de éster de terc-butila de ácido (3R,4S)-3-aminometil-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico. Semi-sólido incolor. MS 231,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

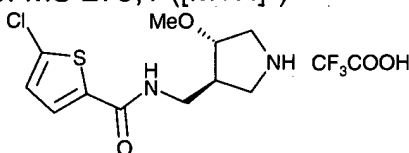


- 80.4 Empregando-se o procedimento geral E, o acetato de éster de terc-butila de ácido (3R,4S)-3-aminometil-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico foi acoplado com o ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico para fornecer o éster de terc-butila de ácido (3R,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-

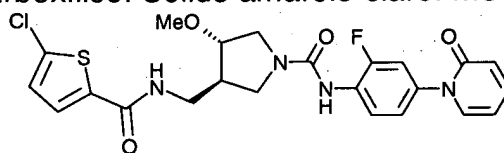
amina]-metil}-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico. Espuma incolor. MS 318,9 ($[M\text{-isobuteno}+H]^+$)



- 5 80.5 Empregando-se o método geral C, o éster de terc-butila de ácido (3R,4S)-3-(((5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina)-metil}-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((3S,4S)-4-metóxi-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Óleo amarelo-claro. MS 275,1 ($[M+H]^+$)



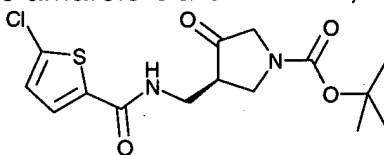
- 10 80.6 Empregando-se o método geral H, o trifluoroacetato de ((3S,4S)-4-metóxi-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi reagido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o Exemplo 54.3) para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-(((5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina)-metil}-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 505,1 ($[M+H]^+$)



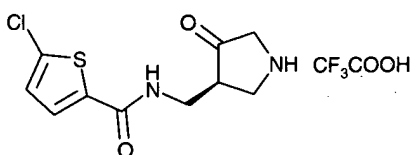
15 Exemplo 81

- 20 81.1 A uma solução de éster de terc-butila de ácido (3R,4S)-3-(((5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina)-metil}-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico (600 mg, preparado de acordo com o Exemplo 79,5) em 10 ml de CH_2Cl_2 foi adicionado a 5°C 2,30 ml de NEt_3 e 1,59 g de complexo de SO_3 -piridina, a solução foi aquecida a 22°C e a agitação foi continuada durante 3 horas. A mistura foi lavada com NH_4Cl aquoso, a camada orgânica foi secada e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica (heptano/ $AcOEt$, 2:1) para fornecer 435 mg de éster de terc-butila de ácido (R)-3-(((5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina)-metil}-4-oxo-pirrolidina-

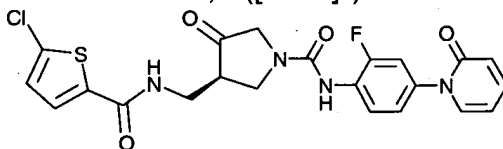
1-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 303,0 ($[M\text{-isobuteno}+H]^+$)



81.2 Empregando-se o método geral C, o éster de terc-butila de ácido (R)-3-
 5 [[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-oxo-pirrolidina-1-
 carboxílico foi convertido em trifluoroacetato de ((S)-4-oxo-pirrolidin-3-
 ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Óleo verde. MS
 259,0 ($[M+H]^+$)

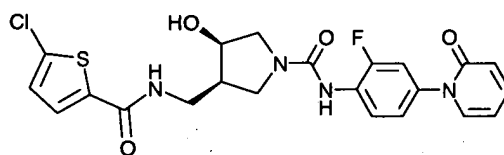


81.3 Empregando-se o método geral H, o trifluoroacetato de ((S)-4-oxo-
 pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi rea-
 gido com éster de 4-nitro-fenila de ácido [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-
 10 il)-fenil]-carbâmico (preparado de acordo com o Exemplo 54.3) para for-
 necer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[
 (5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico.
 Sólido marrom-claro. MS 489,0 ($[M+H]^+$)



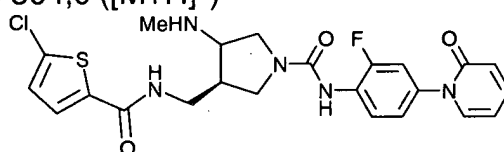
Exemplo 82

15 A uma solução de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida
 de ácido (R)-3-[[
 de ácido (R)-3-[[
 carboxílico (exemplo 81.3; 50 mg) em 2 ml de THF foi adicionado a 22°C 12
 mg de NaBH_4 e a agitação foi continuada durante 1,5 hora. A mistura foi di-
 vidida entre HCl a 1 N e AcOEt, a camada orgânica foi lavada com salmoura,
 20 secada e evaporada para fornecer [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-
 amida de ácido (3R,4R)-3-[[
 amida de ácido (3R,4R)-3-[[
 hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido branco. MS 491,3 ($[M+H]^+$)



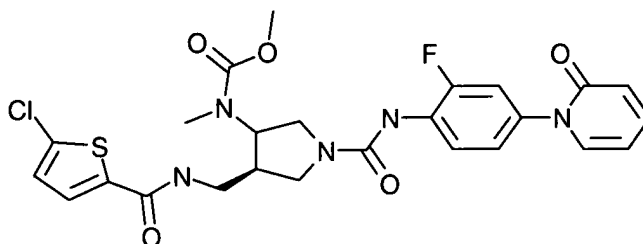
Exemplo 83

Uma solução do [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (120 mg, Exemplo 81.3) e 12 ml de THF saturado com metilamina foi tratada a 5°C com 3,5 ml de AcOH até o pH = 6 e a mistura foi aquecida a 22°C. Após 1,5 hora, a mistura foi tratada com 24 mg de Na(CN)BH₃ e a agitação foi continuada durante 2,5 horas. A mistura foi diluída com 5 ml de água, o pH foi ajustado para 14 empregando-se 3 N de NaOH e a solução foi extraída com THF. A camada orgânica foi secada e evaporada para fornecer o [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico. Espuma incolor. MS 504,0 ([M+H]⁺)



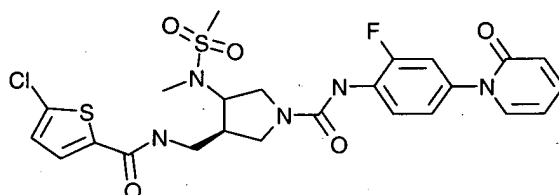
Exemplo 84

A uma solução de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 83; 25 mg) em 0,8 ml de CH₃CN e 19 µl de N,N-diisopropiletilamina foi adicionado a 22°C 6 mg de metilcloroformiato e a agitação foi continuada durante 3 horas. A mistura foi diluída com 0,5 ml de MeOH, evaporada e o resíduo foi cromatografado sobre sílica (AcO-Et/MeOH, 15:1) para fornecer éster de metila de ácido {(R)-4-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-carbamoil]-pirrolidin-3-il}-metil-carbâmico. Sólido incolor. MS 562,0 ([M+H]⁺)



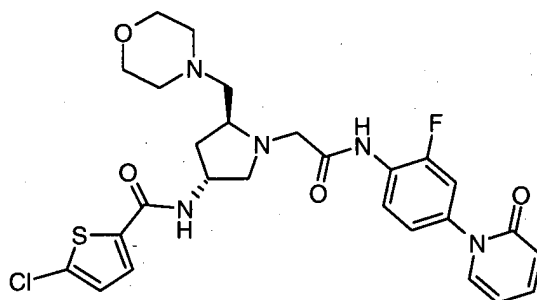
Exemplo 85

A uma solução de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 83; 26 mg) em 0,8 ml de CH₃CN e 22 µl de N,N-diisopropiletilamina foi adicionado a 22°C 6 µl de metanossulfonilcloreto e a agitação foi continuada durante 3 horas. A mistura foi diluída com 0,5 ml de MeOH, evaporada e o resíduo foi cromatografado sobre sílica (AcO-Et/MeOH, 15:1) para fornecer o [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-(metanossulfonil-metil-amina)-pirrolidina-1-carboxílico. Sólido incolor. MS 582,0 ([M+H]⁺)



Exemplo 86

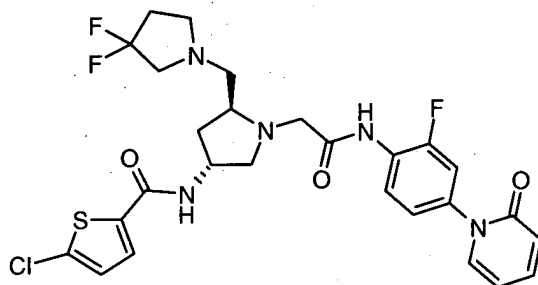
Em analogia aos exemplos 17.3-17.5 o éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplos 17.2) foi reagido com morfolina e em seguida convertido em ((3R,5S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-5-morfo-slin-4-ilmetil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. MS 574,0 ([M+H]⁺)



Exemplo 87

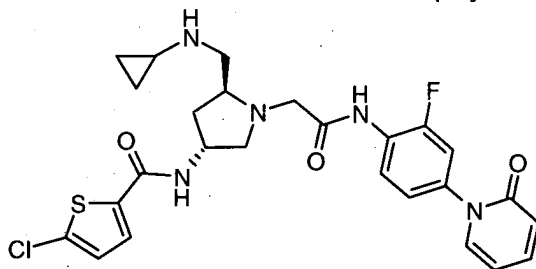
Em analogia aos exemplos 17.3-17.5 o éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.2) foi reagido com 3,3-difluoropirrolidina e em seguida convertido em ((3R,5S)-5-(3,3-difluor-pirrolidin-1-ilmetil)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-

amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo amarelo-claro.
MS 594,3 ([M+H]⁺)



Exemplo 88

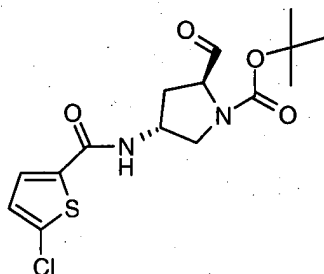
Em analogia aos exemplos 17.3-17.5 o éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.2) foi reagido com ciclopropilamina e em seguida convertido em ((3R,5S)-5-ciclopropilaminometil-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil-carbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. MS 544,2 ([M+H]⁺)



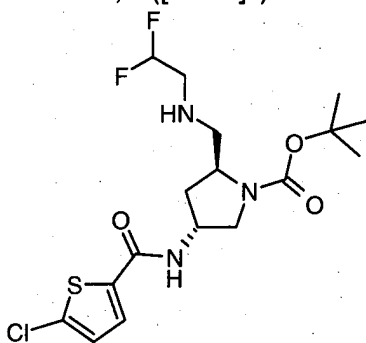
10 Exemplo 89

89.1 A uma solução agitada, resfriada (0°C) de 1,48 g de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-hidroximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.1) em 30 ml de CH₂Cl₂/DMSO 1:1 sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 5,7 ml de trietilamina e 3,92 g de complexo de SO₃-piridina em uma porção. A solução clara (vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente) foi em seguida agitada durante 3 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1 N. A fase aquosa foi outra vez extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com HCl a 1 N, H₂O e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; cicloexano/EtOAc 1:1) para fornecer 985 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-

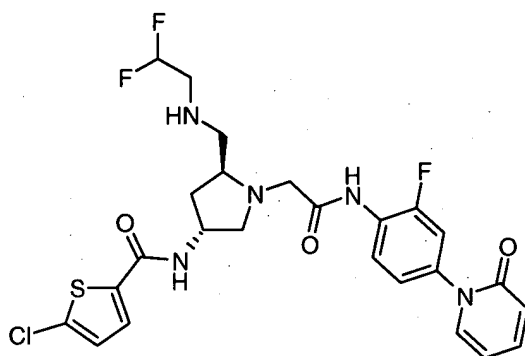
carbonil)-amina]-2-formil-pirrolidina-1-carboxílico como sólido amorfo branco. MS 359,0 ($[M+H]^+$)



- 89.2 Uma mistura de 200 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-formil-pirrolidina-1-carboxílico, 90 mg de 2,2-difluoretil amina (solução em 1 ml de THF) e 0,33 ml de ortotitanato de tetraisopropila foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A mistura foi diluída com 1,5 ml de etanol e 35 mg de NaBH₃CN foi adicionado. A agitação em temperatura ambiente foi continuada durante 18 horas. Em seguida, 0,5 ml de H₂O foi adicionado e a agitação foi continuada durante 30 minutos. A mistura foi concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; gradiente: cicloexano -> cicloexano/EtOAc 3:7) para fornecer 105 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-[(2,2-difluór-etilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico como sólido amorfo branco. MS 424,0 ($[M+H]^+$)

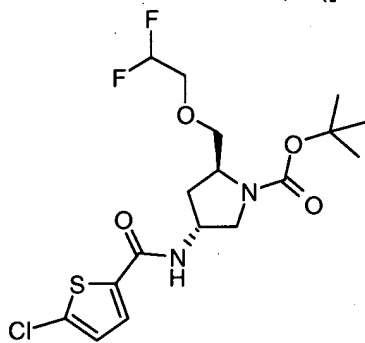


- 89.3 Em analogia aos exemplos 17.4 e 17.5 o éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-[(2,2-difluór-etilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3R,5S)-5-[(2,2-difluór-etilamino)-metil]-1-[[2-fluór-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo amarelo-claro. MS 568,2 ($[M+H]^+$)



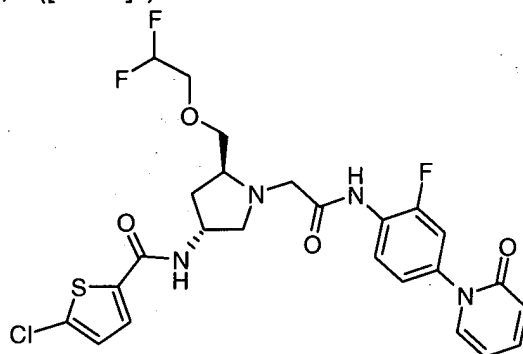
Exemplo 90

90.1 A uma suspensão agitada, resfriada (0°C) de 55 mg de NaH (55% de dispersão em óleo mineral) em 2 ml de DMF sob uma atmosfera de argônio foi adicionado 84 mg de 2,2-difluoroetanol (solução em 1 ml de DMF). O banho gelado foi removido e a agitação em temperatura ambiente foi continuada durante 1 hora. Uma solução de 150 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.2) em 2 ml de DMF foi em seguida adicionada. A mistura foi aquecida a 80°C e a agitação nesta temperatura foi continuada durante 21 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com H₂O. A fase aquosa foi outra vez extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; cicloexano → cicloexano/EtOAc 1:1) para fornecer 12 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-(2,2-difluor-etoximetil)-pirrolidina-1-carboxílico como goma incolor. MS 425,0 ([M+H]⁺)



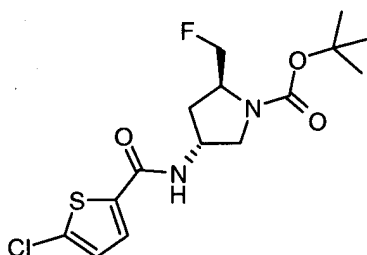
90.2 Em analogia aos exemplos 17.4 e 17.5 o éster de terc-butila de ácido

(2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-(2,2-difluór-etoximetil)-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3R,5S)-5-(2,2-difluór-etoximetil)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 569,2 ($[M+H]^+$)



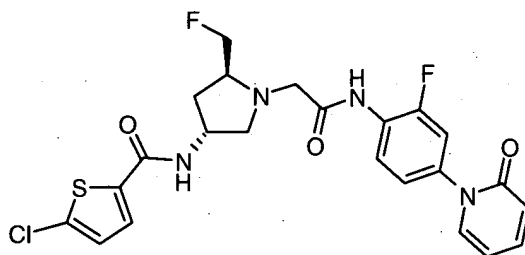
Exemplo 91

91.1 A uma solução agitada de 150 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-metanossulfoniloximetil-pirrolidina-1-carboxílico (exemplo 17.2) em temperatura ambiente em 3,3 ml de DMF sob uma atmosfera de argônio foi adicionado 1,71 ml de solução de fluoreto de tetrabutilamônio (1 M em THF). A mistura foi aquecida a 80°C e a agitação nesta temperatura foi continuada durante 19 horas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc e lavada com H₂O. A fase aquosa foi outra vez extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; cicloexano → cicloexano/EtOAc 1:1) para fornecer 44 mg de éster de terc-butila de ácido (2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-fluorometil-pirrolidina-1-carboxílico como sólido amorfo esbranquiçado. MS 361,0 ($[M-H]^-$)



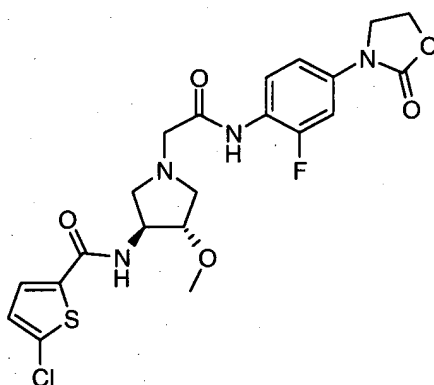
91.2 Em analogia aos exemplos 17.4 e 17.5 o éster de terc-butila de ácido

(2S,4R)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-2-fluorometil-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3R,5S)-5-fluorometil-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo amarelo-claro. MS 507,3 ([M+H]⁺)



Exemplo 92

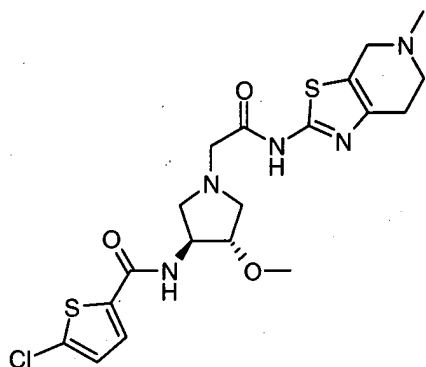
Em analogia ao exemplo 25.3 o éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il}-acético (exemplo 25.2) foi reagido com 3-(4-amina-3-flúor-fenil)-oxazolidin-2-ona (preparado de 2-flúor-4-iodoanilina e 2-oxazolidinona na presença de Cu(I)I, etileno-diamina e fosfato de potássio em dioxano a 110°C) para fornecer ((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido amarelo. MS 497,5 ([M+H]⁺)



Exemplo 93

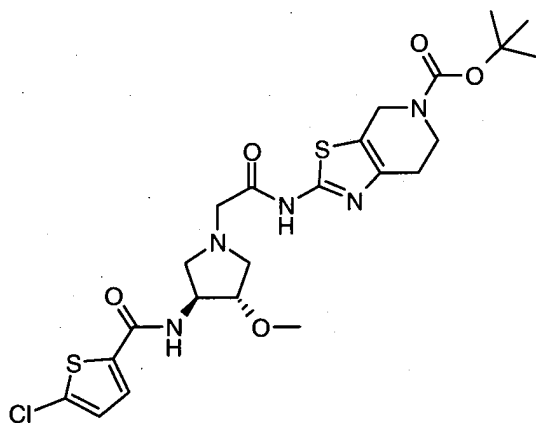
Em analogia ao exemplo 25.3 o éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il}-acético (exemplo 25.2) foi reagido com 5-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilamina (CAS 17899-48-8) para fornecer {(3S,4S)-4-metóxi-1-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidin-3-il}-amida de ácido 5-

cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido amarelo. MS 470,5 ($[M+H]^+$)

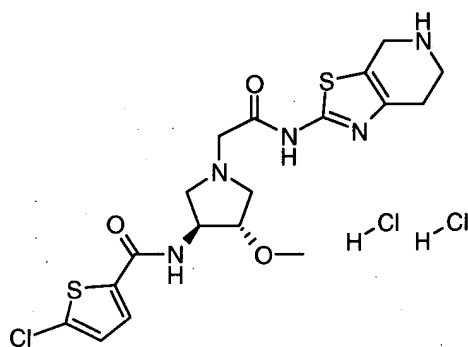


Exemplo 94

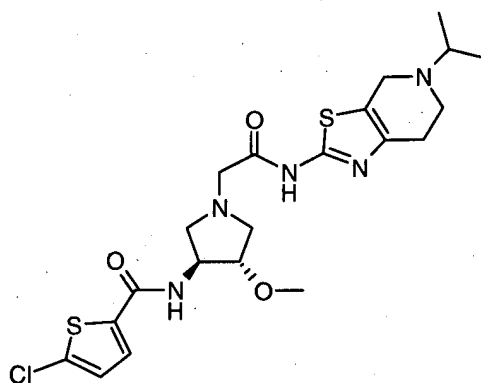
94.1 Em analogia ao exemplo 25.3 o éster de etila de ácido {(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il}-acético (exemplo 25.2) foi reagido com éster de terc-butila de ácido 2-amina-6,7-diidro-tiazolo[5,4]piridina-5-carboxílico (CAS 365996-05-0) para fornecer o éster de terc-butila de ácido 2-(2-[(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il]-acetilamino)-6,7-diidro-tiazolo[5,4]piridina-5-carboxílico como sólido esbranquiçado. MS 556,3 ($[M+H]^+$)



94.2 De acordo com o procedimento geral B o éster de terc-butila de ácido 2-(2-[(3S,4S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-metóxi-pirrolidin-1-il]-acetilamino)-6,7-diidro-tiazolo[5,4] piridina-5-carboxílico foi convertido em dicloridrato de {(3S,4S)-4-metóxi-1-[(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidin-3-il}-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 456,4 ($[M+H]^+$)



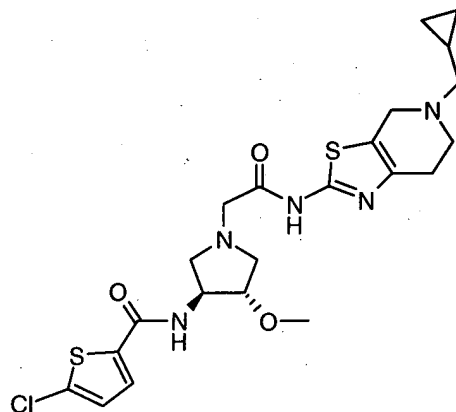
- 94.3 Uma suspensão de 60 mg de dicloridrato de ((3S,4S)-4-metóxi-1-
 [(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoi)-metil]-pirrolidin-3-il)-
 amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico em 3 ml de THF foi tratada
 com 0,03 ml de TEA e 0,01 ml de 2-iodopropano. Após agitação em
 5 temperatura ambiente durante a noite, a mistura de reação foi nova-
 mente tratada com 0,03 ml de TEA e 0,03 ml de 2-iodopropano e aque-
 cida a 70°C durante a noite. Em seguida, foi concentrada. O produto
 bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; gradiente:
 CH₂Cl₂ -> CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para fornecer 51 mg de ((3S,4S)-1-[(5-
 10 isopropil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoi)-metil]-4-
 metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como
 sólido amarelo. MS 498,4 ([M+H]⁺)



Exemplo 95

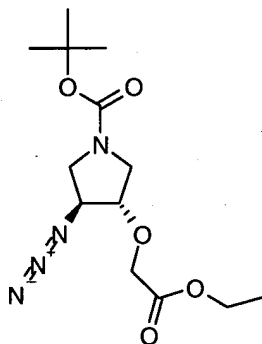
- Em analogia ao exemplo 94.3 dicloridrato de ((3S,4S)-4-metóxi-
 1-[(4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoi)-metil]-pirrolidin-3-il)-ami-
 15 da de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (exemplo 94.2) foi reagido com 1-
 (bromometil)ciclopropano para fornecer ((3S,4S)-1-[(5-ciclopropilmetil-
 4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoi)-metil]-4-metóxi-pirrolidin-3-
 il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amarelo. MS 510,5

$([M+H]^+)$



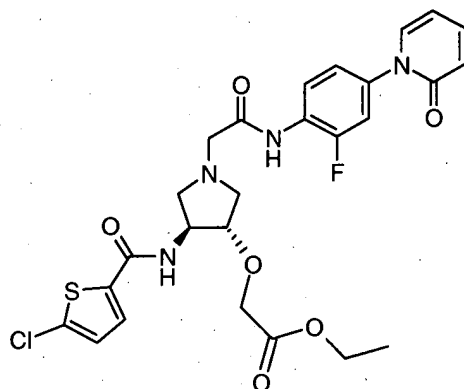
Exemplo 96

- 96.1 Uma suspensão de 210 mg de NaH (55% em óleo mineral) em 3 ml de DMF foi tratada a 0°C com 1,0 g de éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico em 6 ml de DMF. A
- 5 mistura de reação foi agitada a 0°C durante 90 minutos, em seguida foi resfriada a 0°C. Uma solução de 0,53 ml de bromoacetato de etila foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente, agitada durante a noite, em seguida aque-
- 10 cida durante 1 hora a 50°C. Após resfriar à temperatura ambiente a mistura foi absorvida em EtOAc e lavada com H₂O. Os orgânicos combinados foram secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; cicloexano → cicloexano/EtOAc 3:2) para fornecer 584 mg de éster de terc-
- 15 butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-etoxycarbonilmetóxi-pirrolidina-1-carboxílico como líquido amarelo. MS 315,2 ($[M+H]^+$)



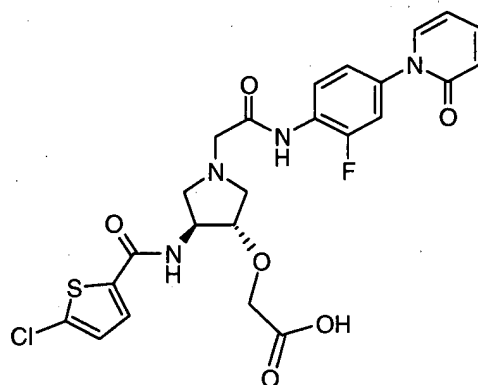
- 96.2 Em analogia aos exemplos 22.3-22.6 o éster de terc-butila de ácido (3S,4S)-3-azido-4-etoxycarbonilmetóxi-pirrolidina-1-carboxílico foi con-

vertido em éster de etila de ácido ((3S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-ilóxi)-acético. Sólido amorfo branco. MS 577,5 ([M+H]⁺)



Exemplo 97

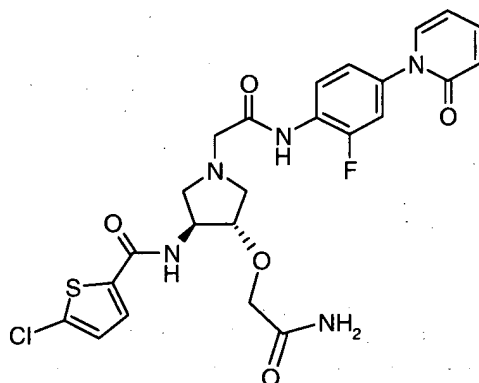
- 5 Uma solução de 359 mg de éster de etila de ácido ((3S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-ilóxi)-acético (exemplo 96.2) em 10 ml de THF foi tratada com 1,24 ml de NaOH a 1N e agitada durante 5 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada. O produto bruto foi purificado
- 10 por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 7:3) para fornecer 279 mg de ácido ((3S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-ilóxi)-acético como sólido branco. MS 549,3 ([M+H]⁺)



Exemplo 98

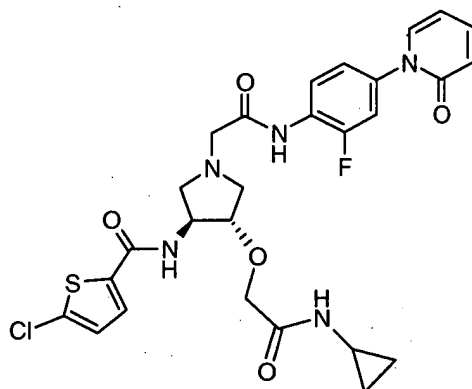
- 15 Uma solução de 50 mg de ácido ((3S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-ilóxi)-acético (exemplo 97) em 1 ml de DMF foi tratada com 264 mg de cloreto de amônio, 21 mg de EDCI, 3 mg de DMAP e 0,04 ml de TEA. A mis-

tura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida concentrada. O produto bruto foi isolado por cromatografia de coluna (sílica-gel; gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 4:1) para fornecer 23 mg de ((3S,4S)-4-carbamoiometóxi-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico como sólido branco. MS 548,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)



Exemplo 99

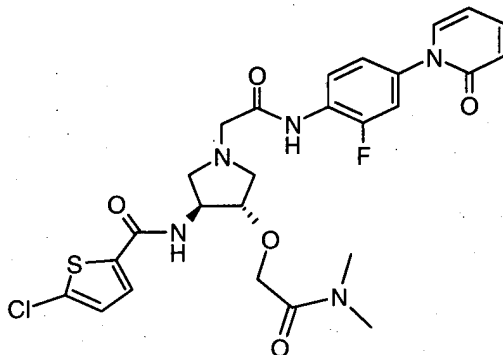
De acordo com o procedimento geral D o ácido ((3S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidin-3-ilóxi)-acético (exemplo 97) foi reagido com ciclopropilamina para fornecer o ((3S,4S)-4-ciclopropilcarbamoiometóxi-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 588,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)



Exemplo 100

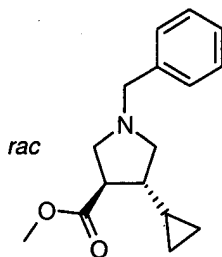
De acordo com o procedimento geral D o ácido ((3S,4S)-4-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoi]-metil]-pirrolidin-3-ilóxi)-acético (exemplo 97) foi reagido com cloridrato de dimetilamina para fornecer ((3S,4S)-4-dimetilcarbamoiometóxi-1-[[2-flúor-

4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido esbranquiçado. MS 576,3 ($[M+H]^+$)



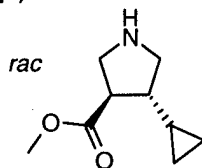
Exemplo 101

101.1 A uma solução agitada, resfriada (0°C) de 3,18 g de N-benzil-N-(metoximetil)trimetil-sililmetilamina (CAS 93102-05-7) em 30 ml de CH₂Cl₂ sob uma atmosfera de argônio foi adicionado em gotas uma solução de 1,69 g de éster de metila de ácido (E)-3-ciclopropil-acrílico (CAS 59939-11-6; *J. Org. Chem.* 1990, 55(10), 3097) em 15 ml de CH₂Cl₂ durante um período de 20 minutos. Em seguida uma solução de 0,1 ml de TFA em 5 ml de CH₂Cl₂ foi adicionada em gotas dentro de 10 minutos. Quando a adição foi concluída, a mistura (vagarosamente aquecida até a temperatura ambiente) foi agitada durante a noite. Em seguida, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado e salmoura, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O produto bruto foi isolado por cromatografia (sílica-gel; (gradiente: cicloexano → cicloexano/EtOAc 7:3) para fornecer 1,14 g de éster de metila de ácido (3RS,4RS)-1-benzil-4-ciclopropil-pirrolidina-3-carboxílico como óleo amarelo-claro. MS 260,3 ($[M+H]^+$)

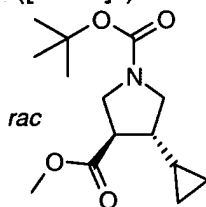


101.2 A uma solução agitada de 1,13 g de éster de metila de ácido (3RS,4RS)-1-benzil-4-ciclopropil-pirrolidina-3-carboxílico em temperatura ambiente em 10 ml de metanol sob uma atmosfera de argônio foi a-

dicionado 113 mg 10% Pd/C. A mistura foi em seguida agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. O catalisador foi filtrado e enxaguado com metanol. O filtrado foi concentrado para deixar 630 mg de éster de metila de ácido (3RS,4RS)-4-ciclopropil-pirrolidina-3-carboxílico como um óleo amarelo-claro. MS 170,3 ($[M+H]^+$)

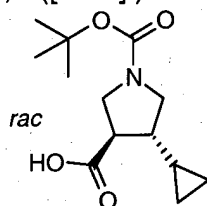


101.3 A uma solução agitada, resfriada (0°C) de 625 mg de éster de metila de ácido (3RS,4RS)-4-ciclopropil-pirrolidina-3-carboxílico em 6 ml de diclorometano sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 0,51 ml de trietilamina e 0,30 ml de piridina. A esta foi adicionado uma solução de 806 mg de Boc_2O em 4 ml de CH_2Cl_2 durante um período de 10 minutos. O banho gelado foi removido e a agitação em temperatura ambiente foi continuada durante a noite. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 , lavada com 0,5 N de HCl, H_2O e salmoura, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; cicloexano $\rightarrow$ cicloexano/EtOAc 3:1) para fornecer 635 mg de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3RS,4RS)-4-ciclopropil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico como óleo viscoso incolor. MS 292,1 ($[M+H]^+$)

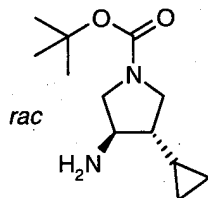


101.4 A uma solução agitada de 630 mg de éster de 3-metila de éster de 1-terc-butila de ácido (3RS,4RS)-4-ciclopropil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico em temperatura ambiente em 5 ml de etanol sob uma atmosfera de argônio foi adicionado 4,7 ml de NaOH a 1 N. A mistura foi em seguida agitada durante 4 horas, em seguida concentrada, dissolvida em 5 ml de H_2O , acidificada para pH $\sim$ 1 pela adição de HCl a 1 N, e extraída

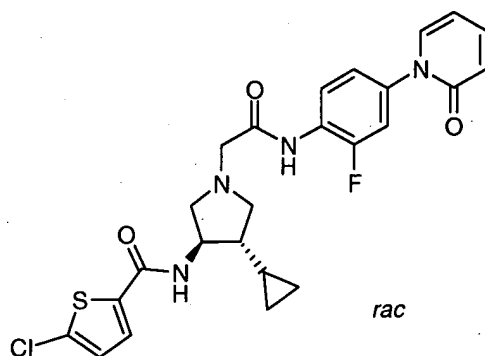
com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados para deixar o produto bruto como uma goma incolor que tornou-se um sólido esbranquiçado após manter-se uma noite em temperatura ambiente: 497 mg de éster de 1-terc-butila de ácido (3RS,4RS)-4-ciclopropil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico. MS 254,1 ([M-H]⁻)



- 101.5 A uma solução agitada de 200 mg de éster de 1-terc-butila de ácido (3RS,4RS)-4-ciclopropil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico a 80°C em 2 ml de dioxano sob uma atmosfera de argônio foram adicionados 0,20 ml de azida de difenilfosforila e 0,16 ml de N-etildiisopropilamina. A agitação a 80°C foi continuada durante 4 horas. Em seguida, a mistura quente foi derramada em 15 ml de 1 N de KOH e o produto foi extraído com EtOAc. A fase aquosa foi outra vez extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O e salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel; gradiente: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/MeOH 9:1) para fornecer 34 mg de éster de terc-butila de ácido (3RS,4SR)-3-amina-4-ciclopropil-pirrolidina-1-carboxílico como goma marrom-claro. MS 227,3 ([M+H]⁺)

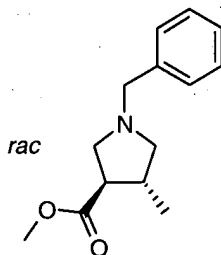


- 20 101.6 Em analogia ao exemplo 11 o éster de terc-butila de ácido (3RS,4SR)-3-amina-4-ciclopropil-pirrolidina-1-carboxílico foi convertido em ((3RS,4SR)-4-ciclopropil-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. MS 515,3 ([M+H]⁺)

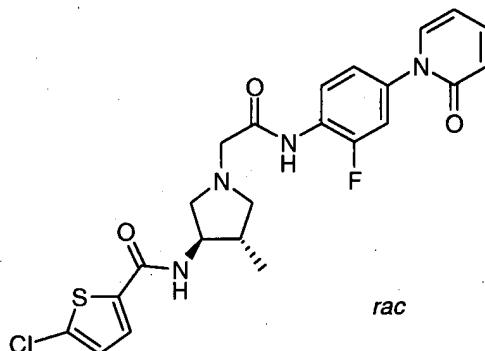


Exemplo 102

102.1 Em analogia ao exemplo 101.1 crotonato de etila e N-benzil-N-(metoximetil)tri-metilsilimetilamina (CAS 93102-05-7) foram reagidos para fornecer éster de etila de ácido (3RS,4RS)-1-benzil-4-metil-pirrolidina-3-carboxílico. Sólido amarelo-claro. MS 248,3 ([M+H]⁺)



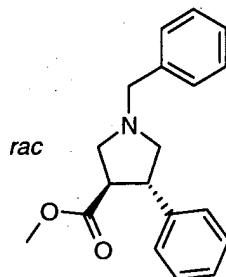
102.2 Em analogia ao exemplos 101.2-101.6 o éster de etila de ácido (3RS,4RS)-1-benzil-4-metil-pirrolidina-3-carboxílico foi convertido em ((3RS,4SR)-1-{{2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil}-metil}-4-metil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 489,4 ([M+H]⁺)



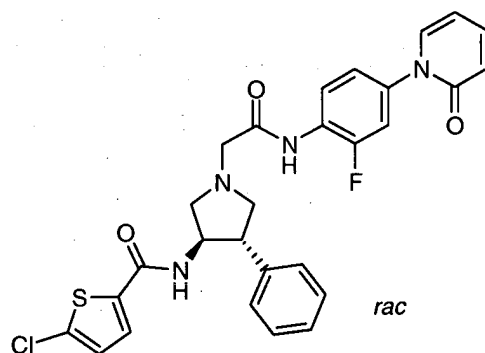
Exemplo 103

103.1 Em analogia ao exemplo 101.1 cinamato de etila e N-benzil-N-(metoximetil)tri-metilsilimetilamina (CAS 93102-05-7) foram reagidos para fornecer o éster de etila de ácido (3RS,4SR)-1-benzil-4-fenil-

pirrolidina-3-carboxílico. Líquido amarelo-claro. MS 310,1 ($[M+H]^+$)

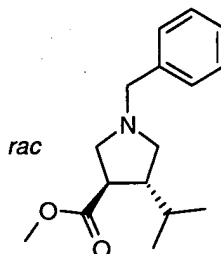


- 103.2 Em analogia aos exemplos 101.2-101.6 o éster de etila de ácido (3RS,4SR)-1-benzil-4-fenil-pirrolidina-3-carboxílico foi convertido em ((3RS,4SR)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-fenil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido branco. MS 551,2 ($[M+H]^+$)



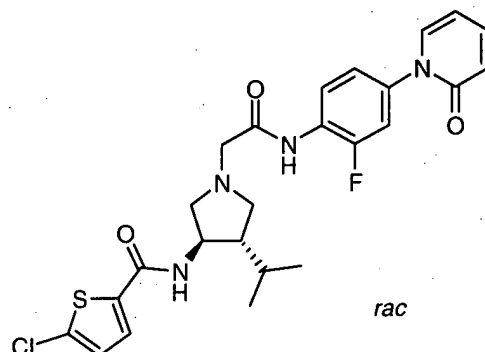
Exemplo 104

- 104.1 Em analogia ao exemplo 101.1 éster de etila de ácido (E)-4-metil-pent-2-enóico e N-benzil-N-(metoximetil)tri-metilsililmetilamina (CAS 93102-05-7) foram reagidos para fornecer o éster de etila de ácido (3RS,4RS)-1-benzil-4-isopropil-pirrolidina-3-carboxílico. Óleo amarelo-claro.



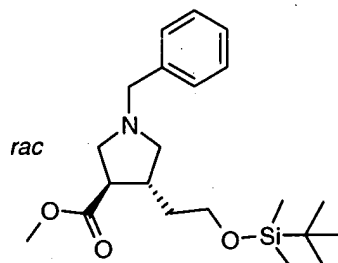
- 104.2 Em analogia aos exemplos 101.2-101.6 o éster de etila de ácido 3RS,4RS)-1-benzil-4-isopropil-pirrolidina-3-carboxílico foi convertido em ((3RS,4SR)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-

isopropil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. MS 515,3 ($[M+H]^+$)

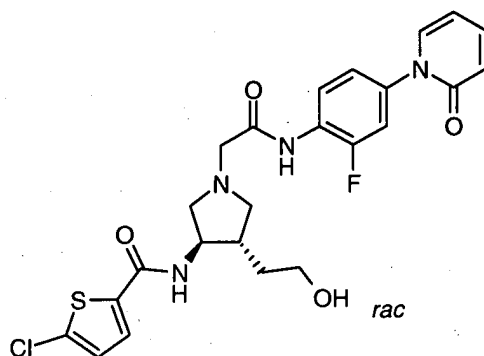


Exemplo 105

- 5 105.1 Em analogia ao exemplo 101.1 o éster de metila de ácido ((E)-5-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-pent-2-enóico (CAS 688801-64-1) e N-benzil-N-(metoximetil)tri-metilsililmetilamina (CAS 93102-05-7) foram reagidos para fornecer o éster de metila de ácido (3RS,4RS)-1-benzil-4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-pirrolidina-3-carboxílico. Óleo amarelo-claro. MS 378,3 ($[M+H]^+$)



- 10 105.2 Em analogia aos exemplos 101.2-101.6 o éster de metila de ácido (3RS,4RS)-1-benzil-4-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-pirrolidina-3-carboxílico foi convertido em [(3RS,4SR)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2*H*-piridin-1-il)-fenil-carbamoil]-metil]-4-(2-hidróxi-etil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico. Sólido amorfo esbranquiçado. MS 519,3 ($[M+H]^+$)
- 15

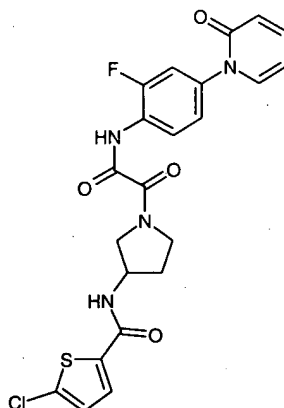


Exemplo 106 (referência)

- 106.1 3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (2,5 g) foi dissolvido em acetonitrila (20 ml). DIEA (2,28 ml) foi adicionado seguido pela adição de oxalilcloreto de etila (1,49 g). A mistura de reação foi agitada a 25°C durante 3 horas. A mistura de reação foi posteriormente diluída com acetato de etila (50 ml) extraída com solução aquosa de Na_2CO_3 (10%, 20 ml) e solução aquosa de HCl (1N, 20 ml). A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada à secura para produzir éster de etila de ácido (3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-oxo-acético (3,63 g) como óleo vermelho-escuro. MS 287,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- 106.2 O éster de etila de ácido (3-terc-butoxicarbonilamino-pirrolidin-1-il)-oxo-acético (1,5 g) foi dissolvido em CH_2Cl_2 (7 ml) e TFA (7 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada a 25°C durante 3 horas, evaporada à secura para produzir o trifluoroacetato de éster de etila de ácido (3-amina-pirrolidin-1-il)-oxo-acético bruto como óleo marrom-avermelhado (1,57 g). MS 187,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- 106.3 O ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (0,94 g) foi dissolvido em THF (10 ml) e CDI (0,94 g) foi adicionado. Esta mistura foi agitada a 25°C durante 30 minutos. Uma solução de trifluoroacetato de éster de etila de ácido (3-amina-pirrolidin-1-il)-oxo-acético (1,57 g), dissolvido em THF (10 ml) e DIEA (0,89 ml), é adicionada à mistura de reação. A mistura de reação obtida foi agitada durante 18 horas a 25°C. Finalmente, a mistura de reação foi evaporada à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia (sílica-gel; gradiente: CH_2Cl_2 para $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) para fornecer o éster de etila de ácido {3-[(5-

cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidin-1-il}-oxo-acético (1,9 g) como um óleo alaranjado. MS 331,3 ($[M+H]^+$, Cl-isótopos).

- 106.4 1-(4-Amina-3-flúor-fenil)-1H-piridin-2-ona (74 mg) foi dissolvido em tolueno (5 ml) e tratado com uma solução de $AlMe_3$ em tolueno (2M, 0,18 ml). A mistura foi agitada durante 2 horas a 25°C. Após o que, uma solução de éster de etila de ácido {3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-pirrolidin-1-il}-oxo-acético em tolueno (2 ml) foi adicionado à mistura de reação. A mistura total foi agitada a 110°C durante 18 horas e em seguida resfriada a 25°C. A mistura foi em seguida tratada com ácido acético (0,07 ml) e filtrada. O filtrado foi purificado por HPLC preparativa para produzir {1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilaminooxalil]-pirrolidin-3-il}-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (20 mg) como óleo amarelo. MS 489,3 ($[M+H]^+$, Cl-isótopos).

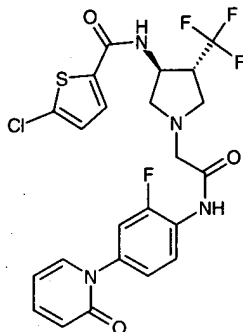


15 Exemplo 107

- 107.1 Sob uma atmosfera de Ar o éster de etila de ácido 1-benzil-4-trifluorometil-pirrolidina-3-carboxílico (10 g) (CAS152188-51-7P, síntese descrita em Jean Pierre Begue e outros Tetrahedron Lett., 1993, 34(20), 3279-82) é dissolvido em etanol (100 ml). Ácido acético (0,19 ml), dicarbonato de di-*tert*-butila (7,6 g) e Pd/C (10%, 106 mg) foram adicionados à solução. A atmosfera de argônio foi mudada para uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi agitada durante 1 hora a 25°C e a atmosfera de hidrogênio foi em seguida refrescada. A mistura foi posteriormente agitada por mais 7 horas a 25°C, filtrada em seguida através de um funil sartório e o filtrado foi evapo-

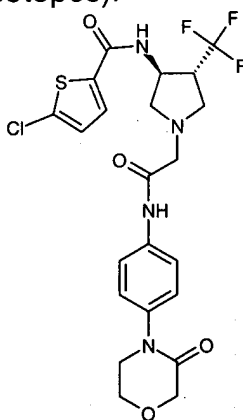
- 5 rado à secura. O produto bruto como dissolvido em THF (100 ml) e água (10 ml). DMAP (20 mg) foi adicionado à solução e a mistura foi agitada durante 2 horas a 25°C. Após o que a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (100 ml) e extraída com água. A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada à secura para produzir o éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3RS,4SR)-4-trifluorometil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (9,76 g) como óleo incolor. MS 312,3 ([M+H]⁺).
- 10 107.2 éster de 3-etila de éster de 1-terc-butila de ácido (3RS,4SR)-4-Trifluorometil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (9,76 g) foi dissolvido em THF/água (1:1 10 ml) e LiOH (0,826 g) foi adicionado à emulsão. A mistura foi agitada durante 18 horas a 25°C. A mistura de reação foi em seguida diluída com CH₂Cl₂ (50 ml) e tratada com HCl (1N, 20 ml). A fase aquosa foi extraída duas vezes com CH₂Cl₂ (20 ml) e as
- 15 camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e evaporadas à secura para produzir o éster de 1-terc-butila de ácido (3RS,4SR)-4-trifluorometil-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (5,8 g) como sólido amarelo-claro. MS 284,3 ([M+H]⁺).
- 20 107.3 éster de terc-butila de ácido (3RS,4SR)-3-Trifluorometil-4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-pirrolidina-1-carboxílico foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 40.1 para produzir 3,1 g como um óleo amarelo. MS 399,5 ([M+H]⁺).
- 25 107.4 éster de terc-butila de ácido (3S,4R)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-4-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 40.2 para produzir 1,3 g como uma espuma amarela. MS 399,3 ([M+H]⁺, Cl-isótopos).
- 30 107.5 ((3SR,4RS)-4-trifluorometil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; cloridrato foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 40.3 para produzir 0,98 g como uma espuma amarela. MS 299,3 ([M+H]⁺, Cl-isótopos).
- 107.6 ((3SR,4RS)-1-[[2-fluór-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-trifluorometil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carbo-

xílico foi preparado de acordo com os métodos descritos para o exemplo 40.4 para produzir 60 mg como um sólido branco. MS 543,2 ($[M+H]^+$, Cl-isótopos).



Exemplo 108

- 5 ((3RS,4RS)-1-[[4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-trifluorometil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico foi preparado partindo do Exemplo 107.5 de acordo com os métodos descritos para o exemplos 39.1 e 39.4 para produzir 54 mg como um sólido amarelo-claro. MS 531,2 ($[M+H]^+$, Cl-isótopos).



10 Exemplo A

Comprimidos revestidos por película contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricados de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Semente		
Composto da fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hidrosa	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

- O ingrediente ativo é peneirado e misturado com a celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para produzir núcleos de 120 ou 350 mg respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução aquosa /suspensão do revestimento de película acima mencionado.

Exemplo B

As cápsulas contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricadas de uma maneira convencional:

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

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

Exemplo C

As soluções de injeção podem possuir a seguinte composição:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polietileno Glicol 400	150,0 mg
Ácido acético	q.s. ad pH 5,0
Água para soluções de injeção	ad 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de Polietileno

Glicol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado a 5,0 por ácido acético. O volume é ajustado a 1,0 ml por adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, carregada em frascosnetes empregando-se uma sobrecarga apropriada e esterilizada.

5 Exemplo D

As cápsulas de gelatina macia contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricados de uma maneira convencional:

Conteúdos da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos de planta parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso dos conteúdos de cápsula	165,0 mg
Cápsula de gelatina	
Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(matéria seca)
Dióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

- 10 O ingrediente ativo é dissolvido em uma fusão quente dos outros ingredientes e a mistura é carregada em cápsulas de gelatina macia de tamanho apropriado. As cápsulas de gelatina macia carregadas são tratadas de acordo com os procedimentos usuais.

Exemplo E

Os sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricados de uma maneira convencional:

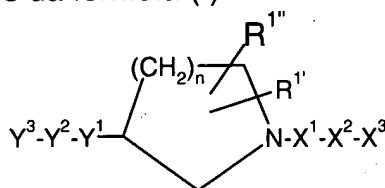
Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com o estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e carregado nos sachês.

5

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula (I)

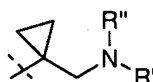


(I)

em que

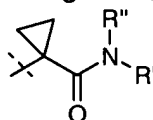
- 5 X^1 é $-\text{CHR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ou $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;

- X^2 é fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ alquila, $-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ onde R' e R'' , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,



onde

- 15 R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou R' e R'' , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e



onde

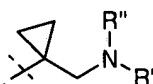
- R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou R' e R'' , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;
- 20 X^3 é hidrogênio, fenila, heteroarila ou heterociclila, os referidos fenila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, amina substituído por mono- C_{1-6} alquila, amina substituído por di- C_{1-6} alquila, amina- C_{1-6} alquila substituído por mono- C_{1-6} alquila, amina- C_{1-6} alquila substituído por di- C_{1-6}
- 25

alquila, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH-C}_{1-6}$ alquila e $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-6}$ alquila) $_2$, e um ou dois átomos de carbono dos referidos fenila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

R^2 é hidrogênio ou C_{1-6} alquila;

5 Y^1 é $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-NH-CH}_2\text{-}$ ou $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-}$;

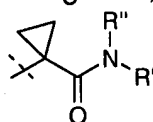
Y^2 é fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, $-\text{CO-NH-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{CO-N}(\text{C}_{1-6}$ alquila) $_2$, $-\text{CO-NR}^1\text{R}^2$ onde R^1 e R^2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,



onde

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} alquila ou R^1 e R^2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e

15



onde

R^1 e R^2 são independentemente C_{1-6} alquila ou R^1 e R^2 , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;

Y^3 é hidrogênio, fenila, heteroarila ou heterociclila, os referidos fenila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, amina substituído por mono- C_{1-6} alquila, amina substituída por di- C_{1-6} alquila, amina- C_{1-6} alquila substituída por mono- C_{1-6} alquila, amina- C_{1-6} alquila substituída por di- C_{1-6} alquila, $-\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ alquila, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-NH-C}_{1-6}$ alquila e $-\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_{1-6}$ alquila) $_2$, e um ou dois átomos de carbono dos referidos fenila, heteroarila e heterociclila sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;

25

R^1 é halogênio, carboxila, C_{1-6} alcóxicarbonila, hidróxi C_{1-6} alquil-

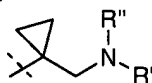
- NH-C(O)-, N(C₁₋₆ alquila)(hidróxi C₁₋₆ alquila)-C(O)-, C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, halo C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, hidróxi C₁₋₆ alquila, hidróxi, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, halo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, halo C₁₋₆ alquila, halo C₁₋₆ alcóxi, heterociclil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquil-sulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-C₁₋₆ alquil-, hidróxi C₁₋₆ alcóxi-, amina, amina substituído por di-C₁₋₆ alquila, amina substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil-substituída por di-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil-substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amina substituída por di-haloC₁₋₆ alquila, amina substituída por mono-haloC₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquilamino-C₁₋₆ alquil-, heterociclil-amina-C₁₋₆ alquil-, (C₃₋₇ cicloalquila)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, (heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alcóxi-carbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alquilsulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, heterociclila, heterociclila halogenada, C₁₋₆ alquilsulfonilóxi-C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-(C₁₋₆ alquila)- ou NR'R"-C₁₋₆ alquil- onde R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um lactam contendo de um a seis átomos de carbono, um ou dois átomos de carbono da heterociclila no referido "heterociclil-C₁₋₆ alquil-", referido "heterociclil-amina-C₁₋₆ alquil-", referido "(heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-", referido "heterociclila" e referido "heterociclila halogenada" sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;
- ou
- R' é heterociclil-C₁₋₆ alquil- halogenado, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por di-haloC₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por mono-haloC₁₋₆ alquil, C₁₋₆ alquila, fenila opcionalmente substituída por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes, C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituída por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes ou Z-carbonil-C₁₋₆ alcóxi-, no qual Z é hidróxi, C₁₋₆ alcóxi ou NR'R", onde R' e R" são independentemente hidrogênio, C₁₋₆ alquila opcionalmente substituída por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes, C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituída por um, dois ou três átomos de halogênio

- iguais ou diferentes ou C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes, um ou dois átomos de carbono da heterociclila no referido "heterociclil-C₁₋₆ alquil-halogenado", um ou dois átomos de carbono da fenila na referida "fenila op-
- 5 cionalmente substituída por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes" e um ou dois átomos de carbono do C₃₋₇ cicloalquila no referido "C₃₋₇ cicloalquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes" e "C₃₋₇ cicloalquil- C₁₋₆ alquila opcionalmente substituído por um, dois ou três átomos de halogênio iguais ou diferentes"
- 10 sendo opcionalmente substituídos com um grupo carbonila;
- R^{1"} é hidrogênio; ou
- R^{1'} e R^{1"} formam, juntos com o mesmo átomo de carbono ao qual eles são ligados, -C(=O)-, -C(=CH₂)-, C₃₋₇ cicloalquila ou heterociclila, um ou dois átomos de carbono da referida heterociclila sendo opcionalmente substituí-
- 15 dos com um grupo carbonila;
- R² é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila;
- n é 1 ou 2;
- contanto que quando
- X¹ for -C(O)-CH₂-NH-, -C(O)-NH- ou -C(O)-,
- 20 então
- X³ não é hidrogênio, e
- quando
- Y¹ for -NH-C(O)-, então Y³ não é hidrogênio; e
- contanto que quando
- *25 X¹ for -C(O)-NH-, então Y¹ é -C(O)-NH-CH₂-, e
- quando
- Y¹ for -C(O)-NH- ou -NH-C(O)-, então X¹ é -CHR²-C(O)-NH- ou -C(O)-CH₂-NH-; e
- pro-fármacos e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos;
- 30 onde,
- o termo "heterociclila" significa radicais não aromáticos mono- ou bi-cíclicos de três a oito átomos de anel nos quais um ou dois átomos de

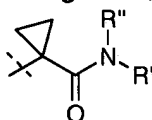
anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou $S(O)_n$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), os átomos de anel restantes sendo C;

o termo "heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos de anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados de N, O, e S, os átomos de anel restantes sendo C, com o entendimento que o ponto de ligação do radical de heteroarila está sobre um anel aromático.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, onde X^2 é fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, $-CO-NH-C_{1-6}$ alquila, $-CO-N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-CO-NR'R''$ onde R' e R'' , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,

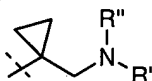


onde R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou R' e R'' , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e



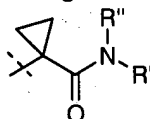
onde R' e R'' são independentemente C_{1-6} alquila ou R' e R'' , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;

Y^2 é fenileno, heteroarileno ou heterociclileno, os referidos fenileno, heteroarileno e heterociclileno sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro, amina, $-CO-NH-C_{1-6}$ alquila, $-CO-N(C_{1-6} \text{ alquila})_2$, $-CO-NR'R''$ onde R' e R'' , juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila,



onde

R' e R" são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila e



onde

- 5 R' e R" são independentemente C₁₋₆ alquila ou R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam heterociclila;
- R¹ é halogênio, carboxila, C₁₋₆ alcóxicarbonila, hidróxi C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, N(C₁₋₆ alquila)(hidróxi C₁₋₆ alquila)-C(O)-, C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, halo C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₆ alquil-NH-C(O)-, hidróxi C₁₋₆ alquila, hidróxi, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, halo C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquil-, halo C₁₋₆ alquila, halo C₁₋₆ alcóxi, heterociclil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquil-sulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-C₁₋₆ alquil-, hidróxi C₁₋₆ alcóxi-, amina, amina substituída por di-C₁₋₆ alquila, amina substituída por mono-C₁₋₆ alquila, amina-C₁₋₆ alquil- substituído por di-C₁₋₆ alquil, amina-C₁₋₆ alquil- substituída por mono-C₁₋₆ alquil, amina substituída por di-haloC₁₋₆ alquila, amina substituído por mono-haloC₁₋₆ alquila, C₃₋₇ cicloalquilamino-C₁₋₆ alquil-, heterociclil-amina-C₁₋₆ alquil-, (C₃₋₇ cicloalquila)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, (heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquil-, C₁₋₆ alquil-sulfonilamino-, C₁₋₆ alquil-carbonilamino-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alcóxi-carbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, (C₁₋₆ alquilsulfonil)(C₁₋₆ alquila)amina-, heterociclila, heterociclila halogenada, C₁₋₆ alquilsulfonilóxi-C₁₋₆ alquil-, (C₁₋₆ alquilcarbonil)(C₁₋₆ alquila)amina-(C₁₋₆ alquila)- ou NR'R"-C₁₋₆ alquil- onde R' e R", juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um lactam contendo de um a seis átomos de carbono, um ou dois átomos de carbono da heterociclila no referido heterociclil-C₁₋₆ alquil-, referido heterociclil-amina-C₁₋₆ alquil-, referido (heterociclil)(C₁₋₆ alquila)amina-C₁₋₆ alquil-, referida heterociclila e referido heterociclila halogenada sendo opcionalmente substituídas com um grupo carbonila.

e 2, em que X^1 é $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$ ou $-\text{C(O)-NH-}$.

4. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que X^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila e halogênio.

5. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, em que X^2 é 1,4-fenileno opcionalmente substituído por um ou mais iguais ou diferentes átomos de halogênio.

6. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, em que X^2 é 2-flúor-1,4-fenileno.

7. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, em que X^3 é heteroarila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro e amina, e um ou dois átomos de carbono da heteroarila é opcionalmente substituído com um grupo carbonila.

8. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, em que X^3 é piridila opcionalmente substituída por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, halogênio, ciano, nitro e amina, e um ou dois átomos de carbono da piridila é opcionalmente substituído com um grupo carbonila.

9. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, em que X^3 é 2-oxo-2H-piridin-1-ila.

10. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, em que Y^1 é $-\text{C(O)-NH-}$ ou $-\text{C(O)-NH-CH}_2-$.

11. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, em que Y^2 é heteroarileno opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo em halogênio, C_{1-6} alquila e C_{1-6} alcóxi.

12. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, em que Y^2 é heteroarileno opcionalmente substituído por um ou mais iguais ou diferentes átomos de halogênio.

13. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 12, em que Y^3 é hidrogênio.

14. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, em que Y^3 - Y^2 - é 5-cloro-tiofen-2-ila.

15 15. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, em que n é 1.

16. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, em que R^1 é hidróxi, C_{1-6} alcóxi, amina substituída por mono- C_{1-6} alquila, (C_{1-6} alquilsulfonil)(C_{1-6} alquila)amina-, C_{1-6} alquilsulfonil-amina-, C_{1-6} alquil-carbonilamino-, (C_{1-6} alquilcarbonil)(C_{1-6} alquila)amina- ou CF_3 .

10 17. Compostos de acordo com a reivindicação 1, os quais são ((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-hidróxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

15 ((3S,4S)-4-metóxi-1-[[4-(2-oxo-2-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(3-oxo-morfolin-4-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

20 ((3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-pirazin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metóxi-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

((3S,4S)-4-etóxi-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

[(3S,4S)-1-[[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-(2-hidróxi-etóxi)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico,

25 [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico,

[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4S)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-metóxi-pirrolidina-1-carboxílico,

30 [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (3R,4R)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-hidróxi-pirrolidina-1-carboxílico,

Formiato de [2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de áci-

do (R)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico,

éster de metila de ácido {(R)-4-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-1-[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-pirrolidin-3-il]-

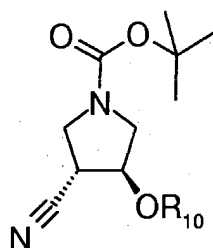
5 metil-carbâmico, ou

[2-flúor-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-amida de ácido (R)-3-[[[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amina]-metil]-4-(metanossulfonil metil-amina)-pirrolidina-1-carboxílico.

18. Compostos de acordo com a reivindicação 1, que são
10 ((3R,4S)-1-[[[2-flúor-4-(2-oxo--piridin-1-il)-fenilcarbamoil]-metil]-4-metil-pirrolidin-3-il)-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico, ou

{(3S,4S)-4-metóxi-1-[(5-metil-4,5,6,7-tetraidro-tiazolo[5,4]piridin-2-ilcarbamoil)-metil]-pirrolidin-3-il}-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico.

15 19. Compostos da fórmula X



onde

R^{10} é hidrogênio ou um grupo acila da fórmula $-COR^{11}$ na qual R^{11} é C_{1-5} alquila ou C_{1-3} alquila substituída;

em que,

20 o termo " C_{1-5} alquila" significa um radical de alquila monovalente de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a cinco átomos de carbono;

o termo " C_{1-3} alquila substituída" significa um radical de alquila monovalente de cadeia reta, tendo de um a três átomos de carbono substituídos por um ou mais substituintes selecionados do grupo consistindo em hidróxi, C_{1-6} alcóxi e halogênio.

25 20. Compostos de acordo com a reivindicação 19, onde R^{11} é C_{1-5} alquila.

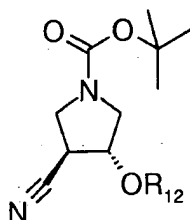
21. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 e 20, em que R^{11} é metila.

22. Processo para a fabricação dos compostos da fórmula (X) como definido na reivindicação 19, compreendendo

5 converter o enantiomericamente enriquecido ou racêmico trans-N-Boc-3-ciano-4-acilóxi-pirrolidina aos compostos da fórmula (X), empregando-se uma lipase de *Candida* ou uma protease de *Aspergillus sojæ*.

23. Processo de acordo com a reivindicação 22, onde a lipase é de *Candida antarctica*, forma B.

10 24. Compostos da fórmula XI



XI

onde

R^{12} é hidrogênio ou um grupo acila da fórmula COR^{13} na qual R^{13} é C_{1-5} alquila;

em que,

15 termo " C_{1-5} alquila" significa um radical de alquila monovalente de cadeia reta ou ramificada, tendo de um a cinco átomos de carbono.

25. Compostos de acordo com a reivindicação 24, onde R^{12} é hidrogênio.

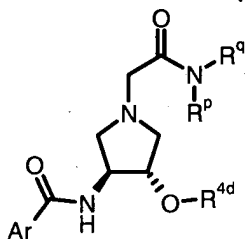
20 26. Processo para a fabricação dos compostos da fórmula (XI) como definido na reivindicação 24, compreendendo

converter o trans-racêmico N-Boc-3-ciano-4-hidróxi-pirrolidina aos compostos da fórmula (X), empregando-se uma lipase de *Pseudomonas* como um catalisador e um éster de vinila como um doador de acila.

25 27. Processo de acordo com a reivindicação 26, em que a lipase é de *Pseudomonas fluorescens*.

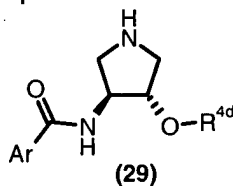
28. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 e 27, onde R^{12} é hidrogênio ou acetila.

29. Processo para fabricar os compostos da fórmula (li),



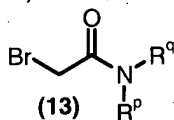
(li)

compreendendo reagir um composto da fórmula (29)



(29)

com um composto da fórmula (13)

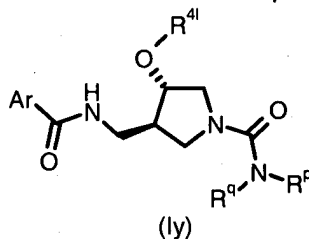


(13)

5 onde

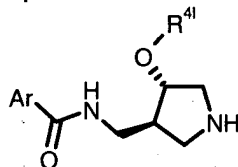
Ar é Y³-Y²- como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 2, e 10 a 14, R^p é hidrogênio, R^q é -X²-X³ como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, R^{4d} é C₁₋₆ alquila, halo C₁₋₆ alquila ou -C₁₋₆ alquil-OH.

30. Processo para fabricar os compostos da fórmula (ly),



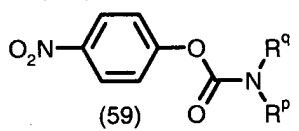
(ly)

10 compreendendo reagir um composto da fórmula (64)



(64)

com um composto da fórmula (59)



(59)

onde

Ar é Y^3-Y^2 - como definido em qualquer uma das reivindicações 1, 2, e 10 a 14, R^p é hidrogênio, R^q é $-X^2-X^3$ como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, R^{4l} é C_{1-6} alquila, halo C_{1-6} alquila ou $-C_{1-6}$ alquil-OH.

5 31. Composições farmacêuticas compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

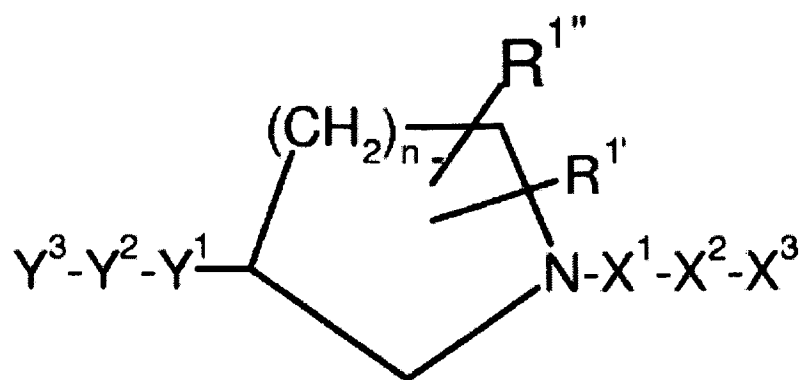
32. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, para o emprego como substâncias terapêuticas ativas.

10 33. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, para o emprego como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são associadas com o fator Xa de coagulação.

15 34. Emprego dos compostos como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são associadas com o fator Xa de coagulação.

20 35. Emprego de acordo com a reivindicação 34, onde a doença é distúrbios trombóticos, trombose arterial, trombose venosa, trombose de veia profunda, doença oclusiva arterial periférica, angina pectoris instável, infarto do miocárdio, doença da artéria coronária, embolismo pulmonar, acidente vascular cerebral devido à fibrilação atrial, inflamação, arteriosclerose, oclusão de vaso aguda associada com terapia trombolítica ou restenose, e/ou tumor.

25 36. Invenção como anteriormente definida, particularmente com referência aos novos compostos, intermediários, medicamentos, empregos e processos.

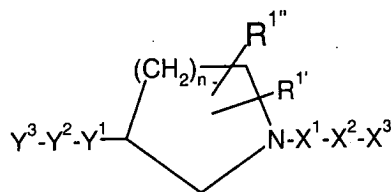


RESUMO

Patente de Invenção: "**AMINAS CÍCLICAS**".

A presente invenção refere-se novas amins cíclicas da fórmula

(I)



(I)

5

onde de X¹ a X³, de Y¹ a Y³, R¹, R² e n são como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Estes compostos inibem o fator Xa de coagulação e podem ser empregados como medicamentos.