

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

(21) **PI0709003-0 A2**

(22) Data de Depósito: 26/02/2007
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)



★ B R P I 0 7 0 9 0 0 3 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

C07D 257/06 2006.01
C07C 233/18 2006.01
C07C 271/16 2006.01
C07C 275/24 2006.01
A61K 31/41 2006.01
A61K 31/165 2006.01
A61P 3/06 2006.01
A61P 9/10 2006.01
A61K 31/27 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO DE DIBENZIL AMINA E DERIVADOS**

(30) Prioridade Unionista: 03/01/2007 US 11/619,227,
10/03/2006 US 60/780,993

(73) Titular(es): Pfizer Products INC.

(72) Inventor(es): Bruce Allen Lefker, David Austen Perry,
Dongxiang Zeng, George Chang, Ravi Shanker Garigipati

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007000527 de 26/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/105050 de 20/09/2007

(57) Resumo: COMPOSTO DE DIBENZIL AMINA E DERIVADOS.

Composto de dibenzil amina e derivados, composições farmacêuticas contendo tais compostos e o uso de tais compostos para elevar certos níveis de lipídeo de plasma, incluindo lipoproteína-colesterol de alta densidade e para reduzir certos outros níveis de lipídeo de plasma, tal como colesterol LDL e triglicerídeos e conseqüentemente para tratar doenças que são exacerbadas por baixos níveis de colesterol HDL e/ou níveis elevados de colesterol LDL e triglicerídeos, tal como aterosclerose e doenças cardiovasculares em alguns mamíferos, incluindo humanos.



PI0709003-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTO DE DIBENZIL AMINA E DERIVADOS**".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se aos composto de dibenzil amina e derivados, composições farmacêuticas contendo tais compostos e seu uso para elevar certos níveis de lipídeo de plasma, incluindo (HDL)-colesterol de lipoproteína de alta densidade e para reduzir certos outros níveis de lipídeo de plasma, tal como colesterol-(LDL) de lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos e conseqüentemente para tratar doenças que são afetadas por baixos níveis de colesterol HDL e/ou níveis elevados de colesterol LDL e triglicerídeos, tal como aterosclerose e doenças cardiovasculares em certos mamíferos (isto é, aqueles que têm CETP em seu plasma), incluindo humanos.

Aterosclerose e sua doença arterial coronariana associada (CAD) é a causa indutora de mortalidade no mundo industrializado. Apesar de tentativas para modificar fatores de risco secundários (fumo, obesidade, ausência de exercício) e tratamento de dislipidemia com a modificação de dieta e terapia de fármaco, a doença cardíaca coronariana (CHD) permanece a causa mais comum de morte nos Estados Unidos, onde a doença cardiovascular é responsável por 44% de todas as mortes, com 53% destas associadas com doença cardíaca coronariana aterosclerótica.

Risco de desenvolvimento desta condição foi mostrado estar fortemente correlacionado com certos níveis de lipídeo de plasma. Ao mesmo tempo que o LDL-C elevado pode ser a forma mais reconhecida de dislipidemia, ele não é de modo algum o único contribuir associado com lipídeo significante para CHD. HDL-C baixo é também um fator de risco conhecido para CHD (Gordon, D.J., e outro, "High-density Lipoprotein Cholesterol e cardiovascular Disease", Circulation, (1989), 79: 8-15).

Os níveis de colesterol LDL e triglicerídeo elevados estão positivamente correlacionados, enquanto níveis elevados de Colesterol HDL estão negativamente correlacionados com o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Desse modo, dislipidemia não é um perfil de risco unitário de

CHD, porém pode ser compreendido de uma ou mais aberrações de lipídeo.

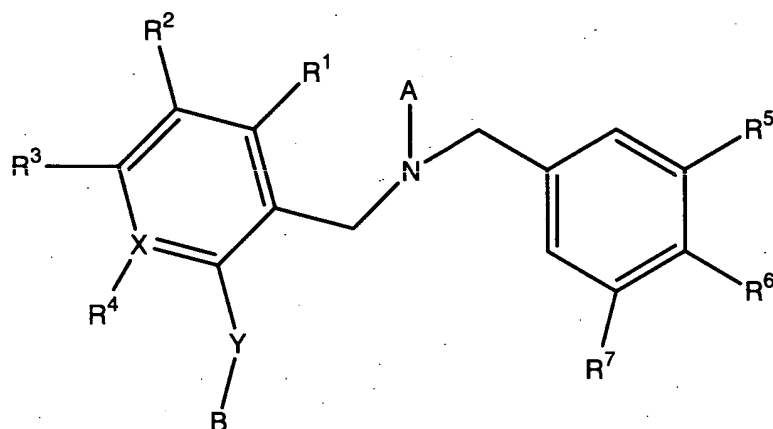
Entre os muitos fatores os níveis de plasma de controle destes princípios dependentes de doença, a atividade de proteína de transferência de éster de colessterila (CETP) afeta todos três. O papel destes 70,000 daltons de glicoproteína de plasma encontrados em diversas espécies animal, incluindo humanos, é transferir o éster de colessterila e triglicerídeo entre as partículas de lipoproteína, incluindo lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), muitas lipoproteínas de baixa densidade (VLDL), e quilomicrons. O resultado líquido de atividade de CETP é uma redução de colesterol HDL e um aumento em colesterol LDL. Este efeito sobre o perfil de lipoproteína é acreditado ser pró-aterogênico, especialmente em indivíduos cujo perfil de lipídeo constitui um risco aumentado de CHD.

Nenhuma terapia de elevação do HDL satisfatória está no mercado atualmente. A nicotina pode significativamente aumentar o HDL, porém tem sérios resultados de tolerância que reduzem a aceitação. Fibratos e os inibidores de HMG CoA redutase elevam o HDL-C, porém em alguns pacientes, o resultado é um aumento de proporções modestas (~10-12%). Como um resultado, existe uma necessidade médica não atendida de um agente terapêutico aprovado que eleve os níveis de HDL de plasma, desse modo revertendo ou tornando mais lento o progresso de aterosclerose.

Desse modo, embora exista uma variedade de terapias anti-aterosclerose, existe uma necessidade contínua e uma necessidade contínua neste campo da técnica de terapias alternativas.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção é direcionada a compostos de acordo com Fórmula I



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto ; em que

- A é -COO(C₁-C₄)alquila, ciano, -CHO, -CONH₂, -CO(C₁-C₄)alquila ou Q em que Q é um anel de cinco ou seis membros totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado em que cada átomo de anel, exceto para o átomo conectado ao N de Fórmula I, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que cada átomo de anel pode opcionalmente ser mono- ou di-substituído por oxo, ciano, uma cadeia linear ou ramificada totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um anel totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 8 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com amino, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, (C₁-C₆)alcóxicarbonila, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), ou ((C₁-C₆)alquiltio opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), e o referido átomo de nitrogênio da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono- ou dissubstituído com ciano, oxo, (C₁-C₆)alcóxicarbonila ou ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), o referido átomo de enxofre da referida cadeia ou anel é substituído com um ou dois oxo, um a cinco flúores ou amino, e a referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou trisubs-

- tituído com um grupo V em que V é um anel de três a seis membros totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado contendo zero a quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e opcionalmente substituído por um a cinco grupos selecionados de hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, (C₁-C₆)alcóxicarbonila, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), ou ((C₁-C₆)alquiltio opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma ou duas hidroxilas);
- 10 B é -OR¹⁷ ou -S(O)_nR¹⁸
 X é C ou N, em que se X for N, R⁴ é ausente;
 Y é -CR¹¹R¹²;
 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e R⁷ são cada qual independentemente hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, nitro, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, um ou dois (C₁-C₆)alcóxi, um ou dois amino, ciano, oxo, ou Carbóxi), ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, ou ciano), ou ((C₁-C₆)alquiltio opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, ou ciano), ou
- 15 R¹ e R² ou R² e R³ são empregados juntos para formar um anel de 5 a 7 membros parcialmente insaturado ou totalmente insaturado em que cada átomo de carbono do referido anel é opcionalmente substituído com um átomo de oxigênio, em que os átomos de oxigênio não são conectados um ao outro, em que o referido anel é opcionalmente mono-, di-, tri- ou tetra-
- 20 substituído com halo, e opcionalmente mono- ou di-substituído com hidróxi, amino, nitro, ciano, oxo, carbóxi, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, um ou dois (C₁-C₆)alcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitros, ciano, oxo, ou carbóxi), ou ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, ou
- 25 ciano);
- 30 cada R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, e R¹⁴ são cada qual independentemente hidrogênio, arila ou ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove

halos);

R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente hidrogênio, uma cadeia totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 2 átomos de carbono, ou um anel mono- ou bicíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 10 átomos de carbono, em que o referido anel é opcionalmente bicíclico, e em que cada átomo de carbono do referido anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R^{19} , e em que R^{11} e R^{12} não são ligados ao carbono de Y em um heteroátomo, e em que R^{11} e R^{12} não são ambos hidrogênio, ou

R^{11} e R^{12} são empregados juntos para formar um anel mono- ou bi-cíclico de 3 a 8 membros totalmente saturado ou parcialmente insaturado tendo opcionalmente um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre, em que o anel é opcionalmente mono- di- ou tri-substituído com R^{19} ;

R^{17} e R^{18} são cada qual independentemente $-(C_1-C_6)$ alquil- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO- OR^{10} , $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-C_6)$ alquil-CO-O- R^{10} , $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-C_6)$ alquil-CO- R^{14} , $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-C_6)$ alquil-SO₂- R^{10} , $-(C_1-C_6)$ alquil-O-CO- NR^8R^9 , $-(C_2-C_6)$ alquenil-CO-O- R^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil-arila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heteroarila, $-(C_1-C_6)$ alquil-O-arila, $-(C_1-C_6)$ alquil-O-heteroarila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heterociclo, $-(C_0-C_6)$ alquil- (C_3-C_6) cicloalquila, $-(C_0-C_6)$ alquil- (C_3-C_6) cicloalquenila, (C_2-C_6) alquinila, (C_2-C_6) alquenila, (C_1-C_6) alquila, ou $-CO-(C_1-C_6)$ alquila, em que em que os referidos grupos R^{17} e R^{18} arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquenila, cicloalquila, alquinila, alquenila, e alquila são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C_1-C_6) alquila, um a três (C_1-C_6) haloalquila, um a três (C_1-C_6) alcóxi, um a três (C_1-C_6) haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou Carbóxi, exceto que R^{17} não é arila ou heteroarila;

cada R^{19} é independentemente $-(C_0-C_6)$ alquil- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO- OR^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-$

C_6 alquil-CO-O- R^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil-N R^{13} - (C_0-C_6) alquil-CO- R^{14} , $-(C_0-C_6)$ alquil-N R^{13} - (C_0-C_6) alquil-SO₂- R^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil-O-CO-N R^8R^9 , -O- (C_1-C_6) alquil-CO-O- R^{10} , $-(C_2-C_6)$ alquenil-CO-O- R^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil-arila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heteroarila, -O- (C_0-C_6) alquil-arila, -O- (C_0-C_6) alquil-heteroarila, $-(C_0-C_6)$ alquil-O-arila, $-(C_0-C_6)$ alquil-O-heteroarila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heterociclo, -O- (C_0-C_6) alquil-heterociclo, $-(C_0-C_6)$ alquil- (C_3-C_6) cicloalquila, -O- (C_0-C_6) alquil- (C_3-C_6) cicloalquila, $-(C_0-C_6)$ alquil- (C_3-C_6) cicloalquenila, halo, (C_2-C_6) alquinila, (C_2-C_6) alquenila, (C_1-C_6) alquila, (C_3-C_6) cicloalquila, hidróxi, (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_4) alquiltio, nitro, ciano, oxo, ou -CO- (C_1-C_6) alquila, em que os referidos grupos arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquenila, cicloalquila, alquinila, alquenila, alquila e alcóxi são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C_1-C_6) alquila, um a três (C_1-C_6) haloalquila, um a três (C_1-C_6) alcóxi, um a três (C_1-C_6) haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi; e

n é 0, 1 ou 2.

Além disso, a presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou uma forma farmacêuticamente aceitável do referido composto e um veículo, diluente ou portador farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a presente invenção fornece composições farmacêuticas para o tratamento de aterosclerose, doença arterial coronariana, doença cardíaca coronariana, doença vascular coronariana, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar ou infarto do miocárdio em um mamífero que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, ou uma forma farmacêuticamente aceitável do referido composto e um veículo, diluente ou portador farmacêuticamente aceitável.

Além disso, a presente invenção fornece composições de combinação farmacêutica compreendendo: uma quantidade terapeuticamente

eficaz de uma composição compreendendo

um primeiro composto, o referido composto sendo um composto da presente invenção, ou uma forma farmaceuticamente aceitável do referido composto;

- 5 um segundo composto, o referido segundo composto sendo um inibidor de HMG CoA redutase, um inibidor de secreção de MTP/Apo B, um modulador de PPAR, um inibidor de recaptção de ácido bile, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, um anti-hipertensivo, uma combinação de niacina e lovastatina, uma
- 10 resina de permuta de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um sequestrante de ácido bile (preferivelmente um inibidor de HMG-CoA redutase, um modulador de PPAR, fenofibrato, genfibrozil, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina ou pitavastatina); e
- 15 um veículo, diluente ou portador farmacêutico. Esta composição pode ser utilizada para tratar as doenças anteriormente mencionadas, incluindo aterosclerose.

- Além disso, a presente invenção fornece um *Kit* para obtenção de um efeito terapêutico em um mamífero compreendendo embalado em
- 20 associação um primeiro agente terapêutico compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção, um pró-fármaco deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto ou do referido pró-fármaco e um veículo farmaceuticamente aceitável, um segundo agente terapêutico compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de HMG CoA redutase, um modulador de PPAR,
- 25 um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma combinação de niacina e lovastatina, uma resina de permuta de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT ou um sequestrante de ácido bile e um veículo farmaceuticamente aceitável e instruções para a
- 30 administração dos referidos primeiro e segundo agentes para obter o efeito terapêutico.

Deve ser entendido que tanto a descrição geral anterior quanto a

seguinte descrição detalhada são exemplares e explanatórias apenas e não são restritivas da invenção, como reivindicado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 A presente invenção pode ser entendidas mais facilmente por referência à seguinte descrição detalhada de modalidades exemplares da invenção e os exemplos incluídos nelas.

10 Antes dos presentes compostos, composições e métodos serem divulgados e descritos, deve ser entendido que esta invenção não está limitada aos métodos sintéticos específicos de preparação que podem de fato variar. Deve também ser entendido que a terminologia utilizada aqui é para o propósito de descrição das modalidades particulares apenas e não se destina a ser limitante.

15 A presente invenção também se refere aos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção. Os ácidos que são utilizados para preparar os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de base anteriormente mencionados desta invenção são aqueles que formam sais de adição de ácido não-tóxicos, (isto é, sais contendo ânions farmacêuticamente aceitáveis, tal como os sais de clo-

20 drato, hidrobrometo, hidriodeto, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato, citrato de ácido, tartarato, bitartarato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (isto é, 1.1'-metileno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)).

25 A invenção também refere-se aos sais de adição de base dos compostos da presente invenção. As bases químicas que podem ser utilizadas como reagentes para preparar sais de base farmacêuticamente aceitáveis daqueles compostos da presente invenção que são de natureza acídica são aquelas que formam sais de base não-tóxicos com tais compostos. Tais sais de base não-tóxicos incluem, porém não estão limitados àqueles derivados de tais cátions farmacêuticamente aceitáveis tal como cátions de me-

30 tal de álcali (por exemplo, potássio e sódio) e cátions de metal alcalino terroso (por exemplo, cálcio e magnésio), sais de adição de amina solúveis em

água ou amônio tal como N-metilglucamina-(meglumina), e o alcanolamônio inferior e outros sais de base de aminas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis.

5 O químico de conhecimento ordinário reconhecerá que certos compostos desta invenção conterão um ou mais átomos que podem estar em uma configuração estereoquímica ou geométrica particular, dando origem aos estereoisômeros e isômeros configuracionais. Todos os tais isômeros e misturas destes são incluídas nesta invenção. Os hidratos e solvatos dos compostos desta invenção são também incluídos.

10 Onde os compostos da presente invenção possuem dois ou mais centros estereogênicos e a estereoquímica absoluta ou relativa é dada no nome, as designações R e S referem-se respectivamente a cada centro estereogênico em ordem numérica ascendente (1, 2, 3, etc.) de acordo com os esquemas de número IUPAC convencionais para cada molécula. Onde
15 os compostos da presente invenção possuem um ou mais centros estereogênicos e nenhuma estereoquímica é fornecida no nome ou estrutura, é entendido que o nome ou estrutura destina-se a abranger todas as formas do composto, incluindo a forma racêmica.

Os compostos desta invenção podem conter ligações duplas
20 semelhantes a olefina. Quando tais ligações estão presentes, os compostos da invenção existem como configurações cis e trans e as misturas destas. O termo "cis" refere-se à orientação de dois substituintes com referência um ao outro e o plano do anel (ou ambos "para cima" ou ambos "para baixo"). Analogamente, o termo "trans" refere-se à orientação de dois substituintes com
25 referência um ao outro e o plano do anel (os substituintes estando em lados opostos do anel).

Esta invenção também inclui compostos isotopicamente rotulados, que são idênticos àqueles descritos por Fórmula I, exceto para o fato de que um ou mais átomos são substituídos por um ou mais átomos tendo nú-
30 meros de massa ou massas atômica específicos. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, enxofre, flúor, e cloro tal como ^2H ,

^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , e ^{36}Cl respectivamente. Compostos da presente invenção, pró-fármacos destes, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos ou dos pró-fármacos que contêm os isótopos anteriormente mencionados e/ou outros isótopos de outros átomos incluem-se no escopo desta invenção. Certos compostos isotopicamente rotulados da presente invenção, por exemplo, aqueles nos quais isótopos radioativos tal como ^3H e ^{14}C estão incorporados, são úteis nos ensaios de distribuição de tecido substrato e/ou fármaco. Tritiado (isto é, ^3H), e carbono-14 (isto é, ^{14}C), isótopos são particularmente preferidos para sua facilidade de preparação e detectabilidade. Além disso, substituição com isótopos mais pesados tal como deutério (isto é, ^2H), pode fornecer certas vantagens terapêuticas resultantes de maior estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* aumentada ou requisitos de dosagem reduzida e, portanto, pode ser preferida em algumas circunstâncias. Compostos desta invenção isotopicamente rotulados e pró-fármacos destes podem de modo geral ser preparados por realização dos procedimentos descritos nos esquemas e/ou nos exemplos abaixo, substituindo um reagente isotopicamente rotulado facilmente disponível para um reagente não-isotopicamente rotulado.

Nesta especificação e nas reivindicações que seguem, referência será feita a diversos termos que devem ser definidos ter os seguintes significados:

Como usado aqui na especificação, "um, uma (a)" ou "um, uma (an)" pode significar um ou mais. Como aqui empregado na(s) reivindicação(ões), quando usado em conjunto com a palavra "compreendendo", as palavras "um, uma (a)" ou "um, uma (an)" pode significar um ou mais do que um. Como usado aqui "outro" pode significar pelo menos um segundo ou mais.

O termo "cerca de" refere-se a um termo relativo denotando uma aproximação de mais ou menos 10% do valor nominal a que ele refere-se, em uma modalidade, a mais ou menos 5%, em outra modalidade, a mais ou menos 2%. Para o campo desta descrição, este nível de aproximação é aproximado a menos que o valor seja especificamente estabelecido requer

uma faixa mais estreita.

Como aqui utilizado, o termo mamíferos é entendido referir-se a todos os mamíferos que contêm CETP em seu plasma, por exemplo, coelhos e primatas tal como macacos e humanos, incluindo machos e fêmeas.

- 5 Certos outros mamíferos por exemplo, cães, gatos, gado vacum, cabras, ovelhas e cavalos não contêm CETP em seu plasma e então não são incluídos aqui.

O termo "tratando", "tratar" ou "tratamento" como usado aqui inclui tratamento preventivo (por exemplo, profilático) e paliativo.

- 10 Por "farmaceuticamente aceitável" entende-se que o veículo, diluente, excipientes, e/ou sal deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação, e não deletério ao receptor desta.

- "Compostos" quando utilizado aqui inclui qualquer derivado farmacêuticamente aceitável ou variação, incluindo isômeros conformacionais (por exemplo, isômeros cis e trans) e todos os isômeros óticos (por exemplo, enantiômeros e diastereômeros), racêmicos, diastereoméricos e outras misturas de tais isômeros, bem como solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, tautômeros, ésteres, formas de sal, e pró-fármacos. Por "tautômeros" entende-se compostos químicos que podem existir em duas ou mais formas de estrutura diferente (isômeros) em equilíbrio, as formas diferindo, geralmente, na posição de um átomo de hidrogênio. Vários tipos de tautomerismo podem ocorrer, incluindo tautomerismo ceto-enol, anel-cadeia e anel-anel. A expressão "pró-fármaco" refere-se a compostos que são precursores de fármaco que após a administração, liberam o fármaco *in vivo* por meio de algum processo químico ou fisiológico (por exemplo, um pró-fármaco sendo trazido para o pH fisiológico ou por meio da ação de enzima é convertido para a forma de fármaco desejada). Pró-fármacos exemplares em clivagem liberam o correspondente ácido livre, e tais resíduos formadores de éster hidrolizável dos compostos da presente invenção incluem porém não estão limitados àqueles tendo uma porção carboxila em que o hidrogênio livre é substituído por (C₁-C₄)alquila, (C₂-C₇)alcanoiloximetila, 1-(alcanoilóxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoilóxi)-etila tendo de 5 a

10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarbonilóxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-phthalidil, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquila (tal como β-dimetilaminoetil), carbamoil-(C₁-C₂)alquila, N,N-di(C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C₂-C₃)alquila.

10 Os seguintes parágrafos descrevem anel(is) exemplares para as descrições de anel genérico contidas aqui.

Por "halo" ou "halogênio" entende-se cloro, bromo, iodo, ou flúor.

15 Por "alquila" entende-se hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou hidrocarboneto saturado de cadeia ramificada. Exemplos de tais grupos alquila (A admissão do comprimento designado abrange o exemplo particular) são metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, butila terciária, isobutila, pentila, isopentila, neopentila, pentila terciária, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, hexila, isoexila, heptila e octila.

20 "Alquenila" referida aqui pode ser linear ou ramificada, e elas podem também ser cíclicas (por exemplo, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclohexenila) ou bicíclicas ou conter grupos cíclicos. Elas contêm 1 a 3 ligações duplas carbono-carbono, que podem ser cis ou trans.

25 Por "alcóxi" entende-se alquila saturada de cadeia linear ou alquila saturada de cadeia ramificada ligada por meio de um óxi. Exemplos de tais grupos alcóxi (A admissão do comprimento designado abrange o exemplo particular) são metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, butóxi terciário, pentóxi, isopentóxi, neopentóxi, pentóxi terciário, hexóxi, isoexóxi, heptóxi e octóxi.

30 O termo "arila" significa um sistema aromático carbocíclico contendo um, dois ou três anéis em que tais anéis podem ser fundidos. Se os anéis forem fundidos, um dos anéis deve ser totalmente insaturado e o(s)

anel(is) fundido(s) podem ser totalmente saturados, parcialmente insaturados ou totalmente insaturados. O termo "fundido" significa que um segundo anel está presente (isto é, ligado ou formado) tendo dois átomos adjacentes em comum (isto é, compartilhado) com o primeiro anel. O termo "fundido" é
 5 equivalente ao termo "condensado". O termo "arila" abrange radicais aromáticos tais como fenila, naftila, tetraidronaftila, indano e bifenila.

O termo "heteroarila" significa um sistema aromático carbocíclico contendo um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados independentemente de oxigênio, nitrogênio e enxofre e tendo um, dois ou três anéis em
 10 que tais anéis podem ser fundidos. O termo "fundido" significa que um segundo anel está presente (isto é, ligado ou formado) tendo dois átomos adjacentes em comum (isto é, compartilhado) com o primeiro anel. O termo "fundido" é equivalente ao termo "condensado". O termo "heteroarila" abrange radicais aromáticos tais como quinolinila, benzofuranila, benzodioxanila,
 15 piprazinila, piridinila, isoxazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, pirazolila, tiazolila e tiadiazolila.

O termo "heterociclo" significa um sistema carbocíclico não-aromático contendo um, dois, três ou quatro heteroátomos selecionados independentemente de oxigênio, nitrogênio e enxofre e tendo um, dois ou três
 20 anéis em que tais anéis podem ser fundidos, em que fundido é definido acima. O termo "heterociclo" inclui porém não está limitado às lactonas, lactams, éteres cíclicos e aminas cíclicas, incluindo os seguintes sistemas de anel exemplares: epóxido, tetraidrofurano, tetraidropirano, dioxano, aziridinas, pirrolidina, piperidina, e morfolina.

25 Deve ser entendido que se uma porção carbocíclica ou heterocíclica pode ser ligada ou de outro modo ligada a um substrato designado por meio de átomos de anel divergentes sem denotar um ponto específico de ligação, em seguida todos os pontos possíveis são pretendidos, seja por meio de um átomo de carbono ou, por exemplo, um átomo de nitrogênio tri-
 30 valente. Por exemplo, o termo "piridila" significa 2-, 3- ou 4-piridil, o termo "tienila" significa 2- ou 3-tienila, e assim em diante.

Como aqui utilizado, as expressões "solvente de reação inerte" e

"solvente inerte" referem-se a um solvente ou uma mistura deste que não interage com materiais de partida, reagentes, intermediários ou produtos de uma maneira que afeta adversamente a produção do produto desejado.

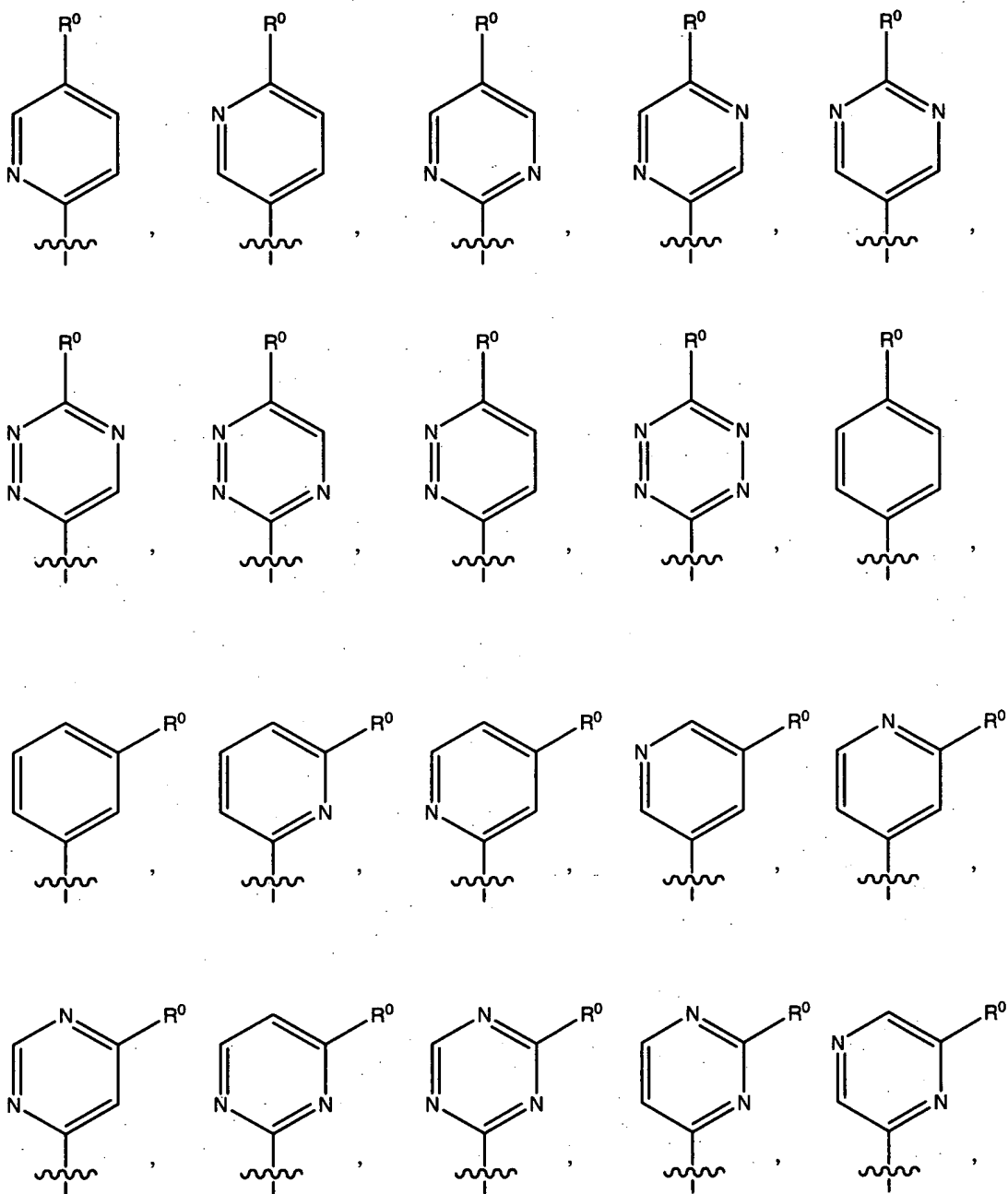
Em uma modalidade dos compostos da presente invenção, X é

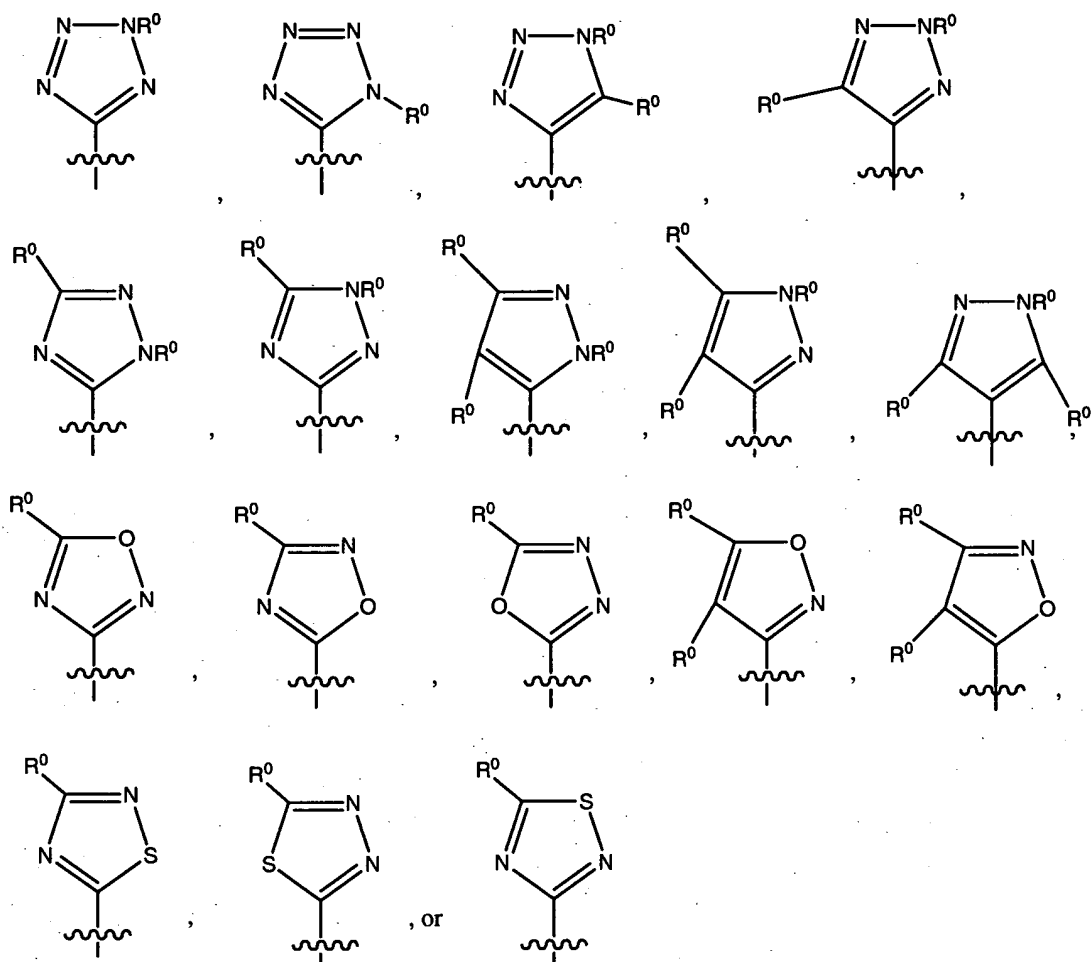
5 C.

Em outra modalidade, A é $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquila}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquila}$ ou Q em que Q é um anel de cinco ou seis membros totalmente insaturado em que cada átomo de anel, exceto para o átomo conectado ao N de Fórmula I, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que cada átomo de anel pode opcionalmente ser substituído por ciano, uma cadeia linear ou ramificada totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um anel totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 8 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com hidrogênio, amino, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxicarbonila}$, ou $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi})$ opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), e o referido átomo de nitrogênio da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono- ou dissustituído com hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxicarbonila}$ ou $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila})$ opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), o referido átomo de enxofre da referida cadeia ou anel é substituído com um ou dois oxo.

25

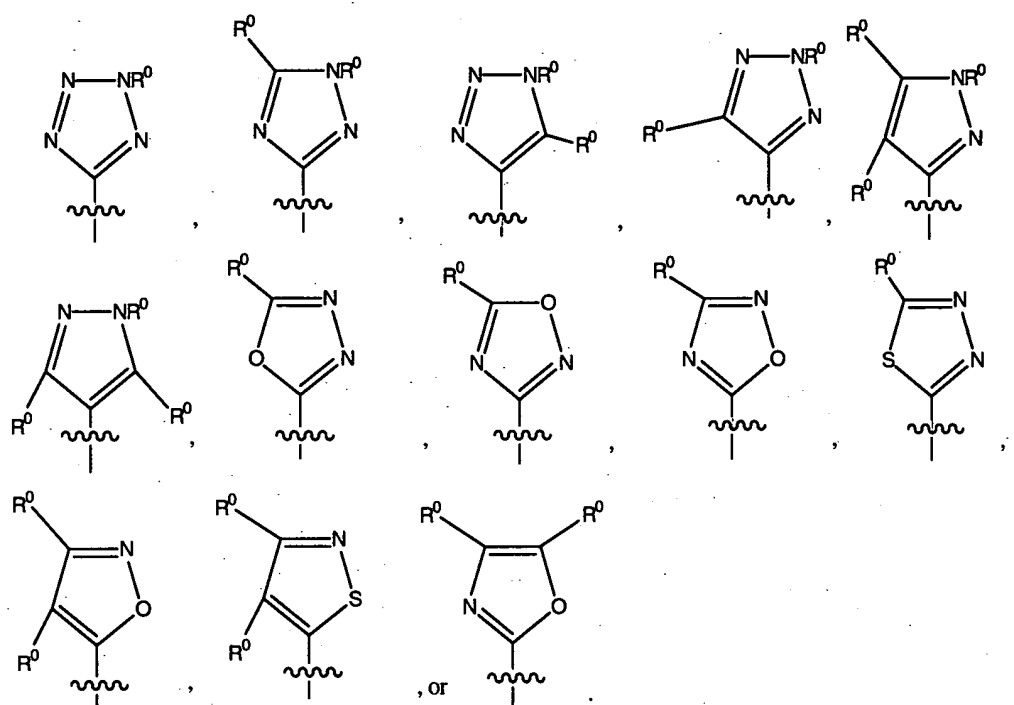
Em outra modalidade, Q é



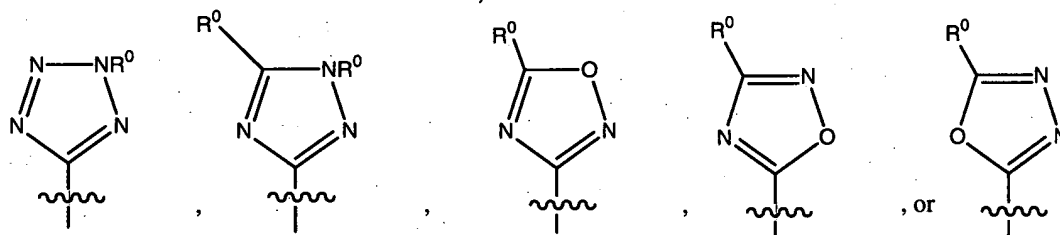


em que cada R^0 é independentemente hidrogênio, ((C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído com um a nove halos ou hidroxila), ou ((C₁-C₃)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos ou hidroxila).

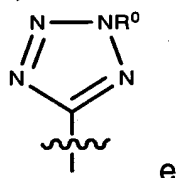
Em outra modalidade, Q é



Em outra modalidade, Q é



Em outra modalidade, Q é



e

- 5 R^0 é hidrogênio, (C_1-C_3) alquila opcionalmente substituído com um a cinco halos ou uma ou duas hidroxilas, ou (C_1-C_3) alcóxi opcionalmente substituído com um a cinco halos ou uma ou duas hidroxilas.

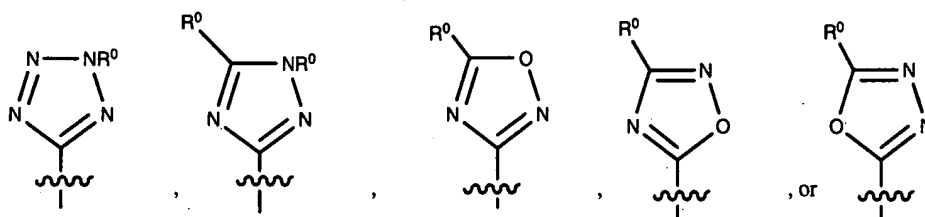
- 10 Em outra modalidade, A é $-COO(C_1-C_4)$ alquila, $-CO(C_1-C_4)$ alquila ou Q em que Q é um anel de cinco ou seis membros totalmente insaturado em que cada átomo de anel, exceto para o átomo conectado ao N de Fórmula I, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que cada átomo de anel pode opcionalmente ser substituído por ciano, uma cadeia linear ou ramificada totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 6 átomos de carbono,

- ou um anel totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 8 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com hidrogênio, amino, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, (C₁-C₆)alcoxicarbonila, ou ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), e o referido átomo de nitrogênio da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono- ou dissustituído com hidrogênio, (C₁-C₆)alcoxicarbonila ou ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), o referido átomo de enxofre da referida cadeia ou anel é substituído com um ou dois oxo; R¹ e R⁶ são cada qual hidrogênio; R⁴ é ausente ou é hidrogênio; R¹¹ não é hidrogênio; R¹² é hidrogênio; e R², R³, R⁵, e R⁷ são cada qual independentemente hidrogênio, ciano, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove flúores) ou ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove flúores).

Em outra modalidade, X é C; e R², R³, R⁵, e R⁷ são cada qual hidrogênio, metila, ciano, ou CF₃.

- Em outra modalidade, X é C; R¹, R⁴ e R⁶ são cada qual hidrogênio; R², R³, R⁵, e R⁷ são cada qual hidrogênio, metila, ciano, ou CF₃; e A é -COOCH₂CH₃, -COOCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₃, ou Q em que Q é triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, isoxazolila, ou pirazolila, e em que Q é opcionalmente substituído com halo, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas ou um a nove halos), hidróxi, ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas ou um a nove halos), ciano, oxo, carbóxi, ou (C₁-C₆)alquilocarbonil.

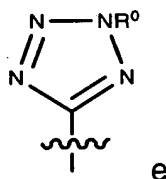
Em outra modalidade, Q é



em que cada R⁰ é independentemente hidrogênio, halo, ((C₁-C₆)alquila op-

- cionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas e um a nove halos), hidróxi, ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas e um a nove halos), amino, amido, ciano, carbóxi, ou ((C₁-C₆)alquiloxicarbonila opcionalmente substituído com um ou
- 5 dois oxo, uma ou duas hidroxilas e um a nove halos).

Em outra modalidade, Q é



R⁰ é hidrogênio, (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído com um a cinco halos ou uma ou duas hidroxilas, ou (C₁-C₃)alcóxi opcionalmente substituído com um a cinco halos ou uma ou duas hidroxilas .

- 10 Em outra modalidade, B é -OR¹⁷ ou -SR¹⁸ em que R¹⁷ e R¹⁸ são cada qual independentemente -(C₁-C₆)alquil-NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquil-CO-NR⁸R⁹, -(C₀-C₆)alquil-CO-OR¹⁰, -(C₁-C₆)alquil-NR¹³-(C₀-C₆)alquil-CO-O-R¹⁰, -(C₁-C₆)alquil-NR¹³-(C₀-C₆)alquil-CO-R¹⁴, -(C₁-C₆)alquil-NR¹³-(C₀-C₆)alquil-SO₂-R¹⁰, -(C₁-C₆)alquil-O-CO-NR⁸R⁹, -(C₂-C₆)alquenil-CO-O-R¹⁰, -(C₀-
- 15 C₆)alquil-arila, -(C₀-C₆)alquil-heteroarila, -(C₁-C₆)alquil-O-arila, -(C₁-C₆)alquil-O-heteroarila, -(C₀-C₆)alquil-heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquila, -(C₀-C₆)alquil-(C₃-C₆)alquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₂-C₆)alquenila, (C₁-C₆)alquila, ciano, ou -CO-(C₁-C₆)alquila, em que os referidos substituintes arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquenila, cicloalquila, alquinila, alquenila,
- 20 e alquila são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um ou dois (C₁-C₆)alcóxi, um ou dois (C₁-C₆)alquila, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou Carbóxi, exceto que R¹⁷ não é arila ou heteroarila.

- Em outra modalidade, B é -OR¹⁷ e R¹⁷ é -(C₁-C₆)alquil-arila, -(C₁-
- 25 C₆)alquil-heteroarila, -(C₀-C₆)alquil-heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquila, (C₁-C₆)alquila, em que os referidos substituintes arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, e alquila são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C₁-C₆)alquila, um a três (C₁-C₆)haloalquila, um a três (C₁-C₆)alcóxi, um

a três (C₁-C₆)haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi.

Em outra modalidade, R¹¹ é opcionalmente mono- ou di-substituído com R¹⁹ e R¹⁹ é -(C₀-C₆)alquil-arila, -(C₀-C₆)alquil-heteroarila, -
 5 (C₀-C₆)alquil-heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquila, halo, (C₂-C₆)alquinila, (C₂-C₆)alquenila, (C₁-C₆)alquila, hidróxi, (C₁-C₆)alcóxi, nitro, ciano, oxo, ou -CO-(C₁-C₆)alquila, em que os referidos grupos arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquenila, cicloalquila, alquinila, alquenila, alquila e alcóxi
 10 são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C₁-C₆)alquila, um a três (C₁-C₆)haloalquila, um a três (C₁-C₆)alcóxi, um a três (C₁-C₆)haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi.

Em outra modalidade R¹¹ e R¹² são empregados juntos para formar um anel mono- ou bi-cíclico de 3 a 8 membros totalmente saturado ou
 15 parcialmente insaturado tendo opcionalmente um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre, em que o anel é opcionalmente mono- di- ou tri-substituído com R¹⁹.

Em uma modalidade do método da presente invenção, aterosclerose é tratada.

20 Em outra modalidade do método da presente invenção, doença vascular periférica é tratada.

Em outra modalidade do método da presente invenção, dislipidemia é tratada.

25 Em outra modalidade do método da presente invenção, hiperbetalipoproteinemia é tratada.

Em outra modalidade do método da presente invenção, hipoalfalipoproteinemia é tratada.

Em outra modalidade do método da presente invenção, hipercolesterolemia familiar é tratada.

30 Em outra modalidade do método da presente invenção, doença arterial coronariana é tratada.

Em outra modalidade do método da presente invenção, infarto

do miocárdio é tratado.

Em uma modalidade da combinação ou *Kit* da presente invenção, o segundo composto é um inibidor de HMG-CoA redutase ou um modulador de PPAR.

- 5 Em outra modalidade da combinação ou *Kit* da presente invenção, o segundo composto é fenofibrato, genfibrozil, lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina ou pitavastatina.

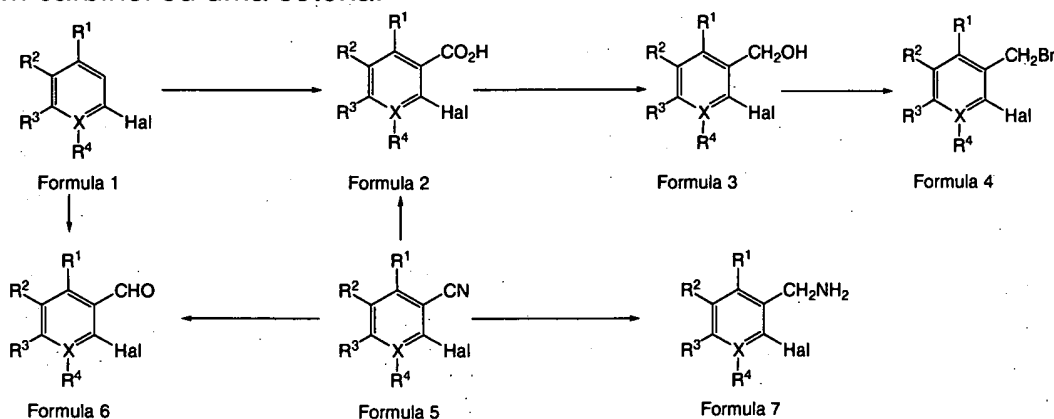
- 10 Em outra modalidade da combinação ou *Kit* da presente invenção, a combinação também compreendendo um inibidor de absorção de colesterol, em que o inibidor de absorção de colesterol pode ser ezetimibe.

- Em geral, os compostos desta invenção podem ser preparados por processos que incluem processos análogos àqueles conhecidos nas técnicas químicas, particularmente considerando a descrição contida aqui.
- 15 Certos processos para a fabricação dos compostos desta invenção são fornecidos também como aspectos da invenção e são ilustrados pelos seguintes esquemas de reação. Outros processos podem ser descritos na seção experimental.

- Processos análogos são descritos nas seguintes Patentes dos
- 20 Estados Unidos, que são pelo presente incorporadas por referência aqui em sua totalidade para todos os propósitos: Patente dos Estados Unidos 6.140.342; Patente dos Estados Unidos 6.362.198; Patente dos Estados Unidos 6.147.090; Patente dos Estados Unidos 6, 395.751; Patente dos Estados Unidos 6.147.089; Patente dos Estados Unidos 6.310.075; Patente dos
- 25 Estados Unidos nº 6.197.786; Patente dos Estados Unidos 6.140.343; Patente dos Estados Unidos 6.489.478; e Publicação Internacional nº WO 00/17164 e Pedido de Patente Internacional nº PCT/IB2005/003500.

- Os Esquemas de Reação aqui descritos são destinados a fornecer uma descrição geral da metodologia empregada na preparação de
- 30 muitos dos exemplos fornecidos. Entretanto, ficará evidente a partir das descrições detalhadas fornecidas na seção Experimental, que os modos de preparação empregados estendem-se além dos procedimentos gerais descritos

aqui. Em particular, observou-se que os compostos preparados de acordo com estes Esquemas podem ser modificados além de fornecer novos Exemplos dentro do escopo desta invenção. Por exemplo, uma funcionalidade de éster pode ser reagida além de empregar procedimentos bem conhecidos por aqueles versados na técnica para fornecer outro éster, uma amida, um carbinol ou uma cetona.



Esquema 1

De acordo com o Esquema de reação 1, Hal é um halogênio, e X, R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como acima descrito. Os compostos intermediários desejados de Fórmulas 4, 6 e 7 podem ser preparados de compostos de Fórmulas 1, 2 e 5. Compostos de Fórmulas 2 e 6 podem ser preparados de compostos de Fórmula 1 por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica tal como por química de metalação direcionada e captura com um eletrófilo adequado tal como dióxido de carbono, dimetil formamida (DMF), ou N-formilmorfolina.

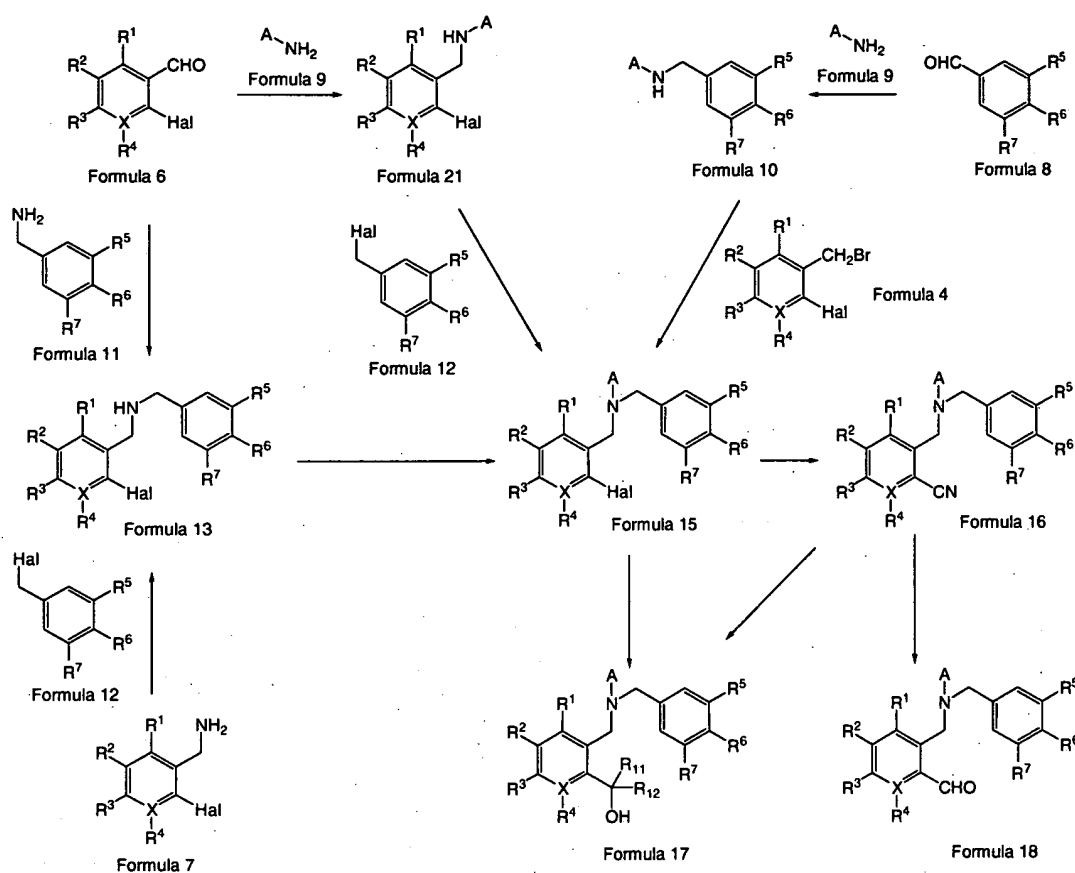
Mais especificamente, tratamento de compostos de Fórmula 1 com 1-lítio-2,2,6,6-tetrametilpiperidina e saciamento com dióxido de carbono (F.Mongin, O.Desponds, M.Schlosser *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 2767-2770) ou dimetilformamida em baixa temperatura, preferivelmente entre -100°C e -78°C , em um solvente de reação inerte e tal como éter ou tetraidrofurano (THF), preferivelmente THF a -100°C , produz compostos de Fórmulas 2 e 6 respectivamente. Alternativamente, o composto de Fórmula 2 pode ser preparado por hidrólise ácida ou básica de Composto de acordo com a Fórmula 5, por exemplo, com um ácido adequado tal como ácido sulfúrico. O composto de Fórmula 6 pode também ser preparado dos compos-

tos da Fórmula 5 por redução parcial, por exemplo, com um reagente de hidreto de alumínio tal como hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF em uma temperatura entre -78°C e 25°C .

- 5 Como mostrado no Esquema 1, compostos de Fórmula 3 podem ser preparados por redução dos compostos de Fórmula 2 com um agente de redução adequado tal como hidreto de alumínio de lítio (LAH), ou complexo de borano-tetraidrofurano em um solvente de reação inerte e tal como dioxano, éter dietílico ou THF. Um agente de redução preferido para redução de
- 10 compostos de Fórmula 2 é complexo de borano-tetraidrofurano, e o solvente preferido THF em uma temperatura entre -78 e 100°C preferivelmente a $0 - 50^{\circ}\text{C}$. Alternativamente, compostos de Fórmula 6 podem ser reduzidos para compostos de Fórmula 3 utilizando boroidreto de sódio para o qual o solvente preferido é etanol em uma temperatura entre 0 e 100°C , preferivelmente 0
- 15 a 50°C .

- Como mostrado no Esquema 1, compostos de Fórmula 4 podem ser preparados reagindo compostos de Fórmula 3 utilizando um reagente adequado tal como tribrometo de fósforo ou a combinação de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em um solvente de reação inerte e tal como cloreto de metileno, THF, ou dioxano. O reagente preferido é uma combinação de
- 20 tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina, e o solvente preferido é cloreto de metileno em uma temperatura entre -78°C e 100°C , preferivelmente $-10^{\circ}\text{C} - 20^{\circ}\text{C}$.

- Como mostrado no Esquema 1, compostos de Fórmula 7 podem ser preparados por redução de compostos de Fórmula 5 utilizando um agente de redução adequado tal como LAH, ou no caso específico quando Hal é F ou Cl, por hidrogenação na presença de um catalisador de hidrogenação adequado tal como paládio sobre carbono ou hidróxido de paládio em um
- 25 solvente de reação inerte e tal como metanol, etanol ou ácido acético. Um agente de redução de escolha é LAH em um solvente adequado tal como THF, cloreto de metileno, ou dioxano. Um solvente de escolha é THF em
- 30 uma temperatura entre -78°C e 68°C , preferivelmente -78°C e 40°C .



Esquema 2

De acordo com o Esquema de reação 2, Hal é um halogênio e A, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, e R¹² são como acima descrito. Os compostos desejados representados como Fórmula 15 no Esquema 2, podem ser preparados por alquilação de compostos de Fórmula 10 e compostos de Fórmula 4 com uma base adequada tal como hidreto de sódio, potássio-terc-butóxido ou hexametildisilazina de potássio em um solvente polar adequado tal como THF, dimetilformamida, ou N-metilpirrolidinona. A base de escolha é potássio-terc-butóxido, e o solvente preferido é THF em uma temperatura entre 0°C e 67°C, preferivelmente 20°C-67°C.

Compostos de Fórmula 10 podem ser preparados por aminação redutiva de compostos de aldeídos de Fórmula 8 com aminas de Fórmula 9 e um agente de redução adequado tal como boroidreto de sódio, triacetoxi-boroidreto de sódio, ou cianoboroidreto de sódio, em um solvente adequado tal como THF, cloreto de metileno, dioxano, ou tolueno. O método de escolha é a formação de imina na presença de 4Å peneiras moleculares em tolueno em uma temperatura entre 20°C e 111°C, preferivelmente 100°C-111°C,

seguido por remoção do solvente, dissolução do resíduo em um solvente polar, preferivelmente etanol, em seguida redução da imina com um agente de redução de hidreto adequado, preferivelmente boroidreto de sódio, em uma temperatura entre 0°C e 78°C, preferivelmente 20°C a 50°C.

- 5 Alternativamente, compostos de Fórmula 15 podem ser preparados de compostos de Fórmula 13 por uma variedade de métodos bem conhecidos por aqueles versados nas técnicas. Por exemplo, no caso onde A é um anel aromático opcionalmente substituído é freqüentemente possível utilizar o derivado de halogênio apropriado e desloca o halogênio com a amina
- 10 secundária do composto de Fórmula 13 geralmente na presença de uma base. Frequentemente estas reações são facilitadas pela utilização de um catalisador de paládio como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.576.460; Publicação Internacional nº WO 98/15515; Publicação Internacional nº WO00/02887; Publicação Internacional nº WO04/052939; Publicação
- 15 Européia nº EP3009560.8; e Publicação Européia nº EP99933785.0; todos os quais estão incorporados aqui em suas totalidades para todos os propósitos. Em outro Exemplo quando A é uma grupo 2-piridila, 2- ou 4-pirimidinila ou 2-pirazinila opcionalmente substituído, esta reação pode ser conseguida sem a utilização de um catalisador pela utilização da correspondente 2-
- 20 halopiridina, 2- ou 4-halopirimidina ou 2-pirazina respectivamente em um solvente de reação adequado inerte e tal como dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona ou N,N,N',N'-tetrametiluréia utilizando uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, ou carbonato de sódio. Uma base preferida é diisopropiletilamina em um solvente ade-
- 25 quado inerte tal como THF, cloreto de metileno, ou dioxano. Um solvente preferido é dioxano em uma temperatura entre -40°C e 160°C, preferivelmente 20°C e 140°C.

- Em outro aspecto desta invenção os compostos de Fórmula 15 podem ser preparados de compostos de Fórmula 13 por uma série de re-
- 30 ação, que são bem conhecidas por aqueles versados a técnica, durante o que o anel A é construído *de novo*. Preferidos exemplos de tais processos incluem, porém não estão limitados à reação de compostos da Fórmula 13 com

um agente de cianação, tal como brometo de cianogênio ou N-cianoimidazol para produzir um intermediário de cianamida. Isto pode ser também reagido com uma fonte de azida tal como azida de sódio, azida de tri-n-butilestanho ou trimetilsililazida para produzir um tetrazol. O referido tetrazol pode ser
5 também reagido se desejado, por exemplo, por alquilação. Em outro aspecto, o referido intermediário de cianamida pode ser reagido com hidroxilamina seguido por um agente de alcanoilação tal como um cloreto de acila para produzir um composto de oxadiazol (Ried, W e Eichhorn, T.A., Archiv der Pharmazie 1998, 321(9), 527). Em ainda outro aspecto, o referido intermediário de cianamida pode ser reagido com uma acilhidrazida para produzir um
10 composto contendo anel de triazol (Ried, W e Eichhorn, T.A., Archiv der Pharmazie 1998, 321(9), 527).

Em ainda outra alternativa, compostos de Fórmula 15 podem ser preparados por alquilação de compostos de Fórmula 21 com um haleto de alquila de Fórmula 12 utilizando uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio, preferivelmente terc-butóxido de potássio em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF, cloreto de metileno ou dioxano, preferivelmente THF, em uma temperatura entre -40°C e 40°C, preferivelmente
15 0 e 30°C.

Compostos de Fórmula 21 podem ser preparados por aminação redutiva de aldeídos de Fórmula 6 com aminas de Fórmula 9 e um agente de redução adequado tal como boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, ou cianoboroidreto de sódio, em um solvente adequado tal como THF, cloreto de metileno, dioxano ou tolueno. A reação prossegue por meio da
25 formação de uma imina o que pode ser facilitado por um agente de desidratação tal como 4Å peneiras moleculares em tolueno em uma temperatura entre 20°C e 111°C, preferivelmente 100°C-111°C, seguido por remoção do solvente. Alternativamente um composto de titânio, preferivelmente tetraiso-propóxido de titânio pode ser empregado, preferivelmente na ausência de
30 um solvente em temperatura ambiente. A imina é em seguida reduzida em um solvente polar adequado, com um agente de redução de hidreto adequa-

do, preferivelmente boroidreto de sódio, em uma temperatura entre 0°C e 80°C, preferivelmente 20°C e 50°C.

Compostos de Fórmula 13 podem ser preparados por aminação redutiva de compostos de Fórmula 6 e compostos de Fórmula 11 com um agente de redução adequado tal como boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, ou cianoboroidreto de sódio. O agente de redução preferível é boroidreto de sódio em um solvente adequado tal como etanol, THF, cloreto de metileno, dioxano, ou tolueno. O solvente preferido é etanol em uma temperatura de -78°C e 67°C preferivelmente 0 e 50°C.

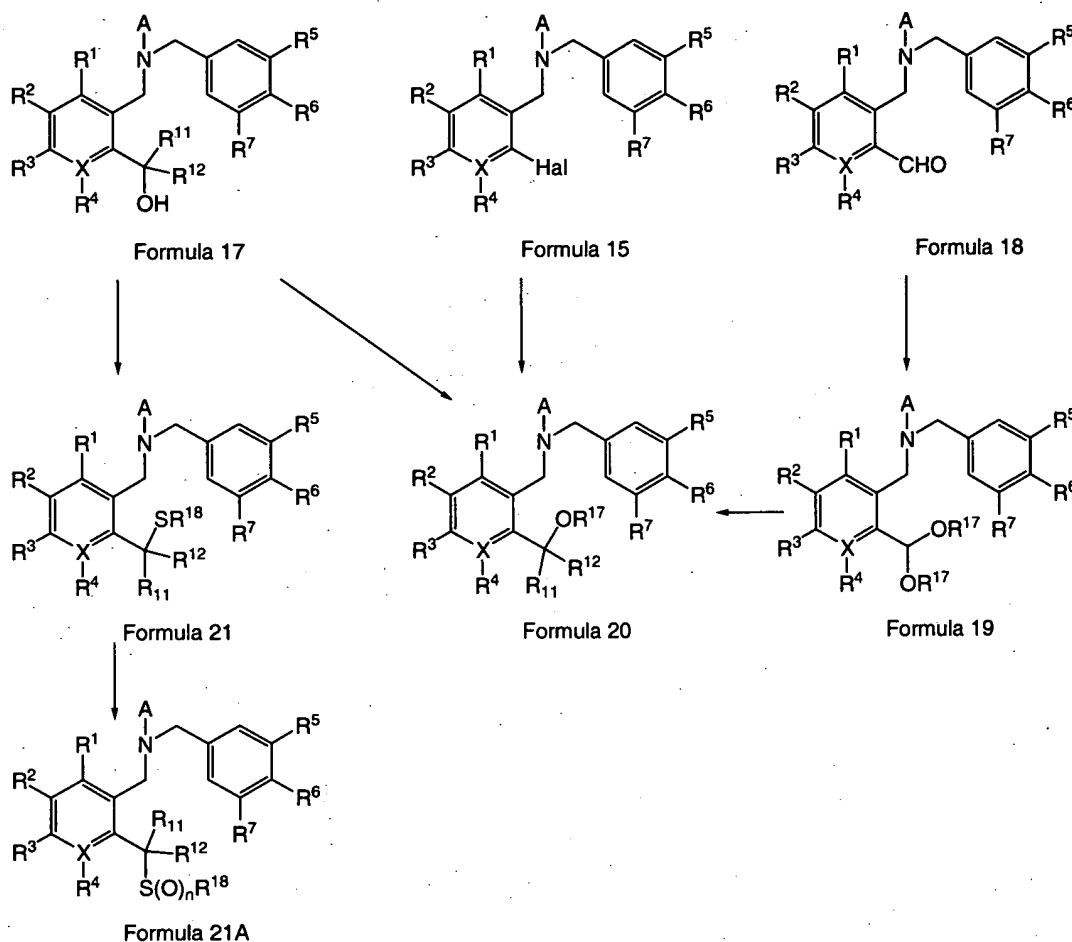
Alternativamente, compostos de Fórmula 13 podem ser preparados por alquilação de compostos de Fórmula 7 e compostos de Fórmula 12 utilizando uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, ou carbonato de sódio. A base preferida é diisopropiletilamina em um solvente adequado inerte tal como THF, cloreto de metileno, ou dioxano. O solvente preferido é cloreto de metileno em uma temperatura entre -40°C e 40°C, preferivelmente 0 a 20°C.

Compostos de Fórmula 18 podem ser preparados por redução dos nitrilos de Fórmula 16 com DIBAL-H em um solvente adequado tal como diclorometano em uma temperatura entre -40°C e 40°C, preferivelmente -20°C.

Compostos de Fórmula 17 em que R^{12} é H e R^{11} é como descrito above podem ser preparados de compostos de Fórmula 16 pela adição do reagente organometálico adequado da Fórmula $R^{11}M$ onde M é tipicamente Li, MgCl, MgBr ou MgI em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF, éter dietílico ou tolueno em uma temperatura entre -78°C e 100°C, preferivelmente -10°C a 30°C. Após preparação hidrolítica a cetona intermediária é tratada com um agente de redução adequado tal como boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio ou hidreto de alumínio de lítio em um solvente de reação adequado inerte e para fornecer o álcool desejado de Fórmula 17. As condições preferidas utilizam boroidreto de sódio em etanol entre 0°C e 40°C, preferivelmente 20°C.

Alternativamente os compostos de Fórmula 17 podem ser prepa-

rados de compostos de Fórmula 15 primeiro convertendo o haleto de arila em um derivado de metal de arila onde o metal pode ser lítio, magnésio, boro ou zinco seguido por reação com o composto de carbonila apropriado de Fórmula $R^{11}R^{12}CO$, incluindo tais compostos de carbonila em que R^{11} e R^{12} são conectados na forma do anel. Métodos para realizar estas reações são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem permuta de metal com um reagente de Grignard tal como cloreto de isopropilmagnésio em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF, éter dietílico ou tolueno, preferivelmente THF, em uma temperatura entre $-78^{\circ}C$ e $40^{\circ}C$, preferivelmente $-10^{\circ}C$ a $30^{\circ}C$ seguido por reação com o composto carbonila $R^{11}R^{12}CO$ em uma temperatura entre $-78^{\circ}C$ e $100^{\circ}C$, preferivelmente $-10^{\circ}C$ a $30^{\circ}C$. Outro exemplo de condições de reação adequadas envolvendo a ativação com um diborano tal como 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1.3.2-dioxaborolan-2-il)-1.3.2-dioxaborolano na presença de catalisador de paládio como descrito acima para a preparação de Fórmula 15 compostos from Fórmula 13 compostos. O éster arilborônico resultante ou ácido podem ser ativados para a adição ao composto de carbonila apropriado na presença de catalisador de ródio como descrito por A. Fürstner e H. Krause, Adv. Synth. Catal. 2001 (4), 343.



Esquema 3

De acordo com o Esquema de reação 3, A, n, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} , R^{17} e R^{18} são como acima descrito. Os compostos de Fórmula 20 desejados podem ser preparados de composto 15 por reação com zinco metálico na presença do sal de cobalto como descrito por H. Fillion, C. Gosmini e J. Périchon (J. Amer. Chem. Soc., 2003, 125, 3867). O intermediário de zinco de arila pode em seguida ser reagido com o acetal ou cetal apropriado de Fórmula $R^{11}R^{12}C(OR^{17})_2$ como descrito por E. Le Gall, C. Gosmini e M. Troupel (Tet. Lett., 2006, 47, 455) para fornecer o éter de Fórmula 20.

Os compostos de Fórmula 20 de éter desejado podem também ser preparados do correspondente álcool de Fórmula 17 por uma reação de alquilação bem conhecida por aqueles versados na técnica por exemplo, como descrito em L.A. Paquette (Ed), Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Chichester, Inglaterra, 1995. Em um aspecto preferido desta invenção o álcool pode ser tratado com uma base tal como

hexametildisilazida de sódio, hidreto de potássio ou hidreto de sódio, preferivelmente hidreto de sódio, em um solvente de reação inerte e tal como THF e reagido com o apropriado agente de alquilação $R^{17}L$ onde L é um grupo de saída tal como brometo, iodeto, tosilato, triflato ou tosilato para fornecer o

5 desejado composto de Fórmula 20.

Alternativamente os compostos de Fórmula 20 de éter desejados podem ser preparados do correspondente acetal de Fórmula 19 por reação com um apropriado composto orgnometálico representado por $R^{11}M$ onde M é preferivelmente $ZnHal$, em um solvente de reação inerte e tal como THF em

10 uma temperatura entre $-10^{\circ}C$ e $60^{\circ}C$. A Preparação dos reagentes $R^{11}ZnHal$ do composto de $R^{11}Hal$ por tratamento com zinco metálico é bem conhecido por aqueles versados na técnica por exemplo, como descrito em G. Wilkinson (Ed), Comprehensive Organometallic Chemistry, Pergamon, Oxford, 1982.

15 Os acetais desejados de Fórmula 19 podem ser preparados do correspondente aldeído de Fórmula 18 por reação com o álcool $R^{17}OH$ na presença do agente de desidratação tal como peneiras moleculares ou tetracloreto de titânio. Condições preferidas para esta reação são descritas por A. Clerici, N. Pastori e O. Porta (*Tetrahedron Letters*, **1998**, 54, 15679).

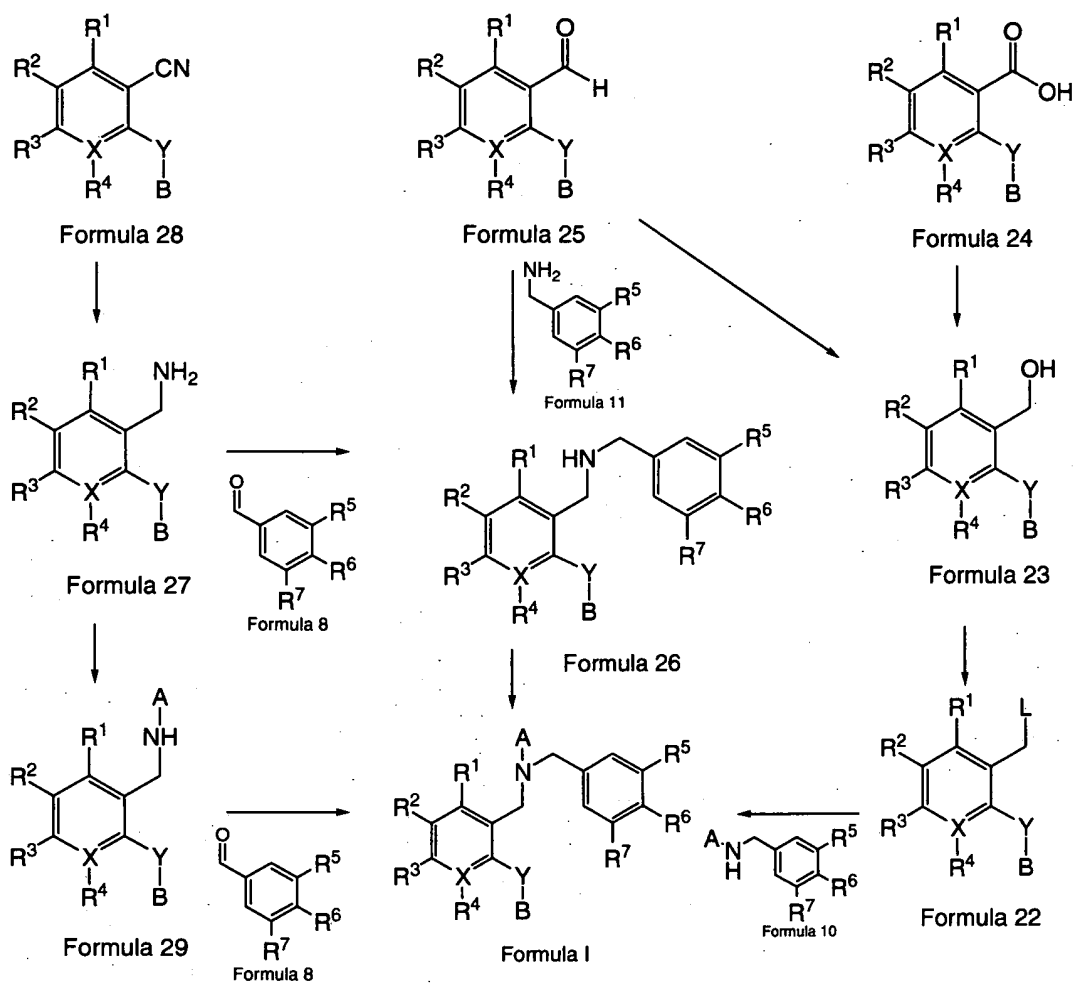
20 Os compostos de Fórmula 21 desejados em que A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{11} , R^{12} e R^{18} são descritos acima, podem também ser preparados para o correspondente álcool de Fórmula 17 por conversão do álcool em um grupo de saída tal como um mesilato, tosilato, triflato, cloreto ou brometo por procedimentos padrão conhecidos por aqueles versados na

25 técnica. Por exemplo, um brometo pode ser preparado reagindo compostos de Fórmula 17 utilizando um reagente adequado tal como tribrometo de fósforo ou a combinação de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em um solvente de reação inerte e tal como cloreto de metileno, THF, ou dioxano. O reagente preferido é uma combinação de tetrabrometo de carbono e trifenil-

30 fosfina, e o solvente preferido é cloreto de metileno em uma temperatura entre $-78^{\circ}C$ e $100^{\circ}C$, preferivelmente $-10^{\circ}C$ to $30^{\circ}C$. Este intermediário é em seguida reagido com o apropriado tiolato $R^{18}SM$ onde M é preferivelmen-

te sódio ou potássio para fornecer o desejado composto de Fórmula 21. Alternativamente o intermediário pode ser convertido em um éter de tiol por reação com hidrossulfeto de sódio ou por reação com sódio, potássio ou tioacetato de amônio seguido por hidrólise do tiolacetato com o hidróxido de sódio em um solvente adequado, tipicamente em um álcool tal como etanol em temperatura ambiente. Este tiol é em seguida alquilado com o apropriado agente de alquilação $R^{18}L$ onde L é um grupo de saída tal como brometo, iodeto, tosilato, triflato ou tosilato para fornecer o desejado composto de Fórmula 21

- 10 Os compostos de Fórmula 21A desejados, em que n é 1 ou 2, podem ser preparados do correspondente sulfeto de Fórmula 21 por tratamento com um agente de oxidação tal como peróxido de hidrogênio ou ácido m-cloroperbenzóico em um solvente de reação inerte e tal como diclorometano. O grau de oxidação desejado pode ser controlado por aqueles versados na técnica e é geralmente obtido por apropriada escolha de temperatura de reação.
- 15



Esquema 4

De acordo com o Esquema 4 Os compostos desejados de Fórmula I em que A, B, X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são como acima descrito pode ser obtido por alquilação da amina secundária de Fórmula 10 por

5 composto de acordo com a Fórmula 22 na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, hidreto de sódio ou potassium terc-butóxido, preferivelmente terc-butóxido de potássio em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF, cloreto de metileno ou dioxano, preferivelmente THF, em uma temperatura entre -40°C e

10 40°C, preferivelmente 0 e 30°C.

Os compostos de Fórmula 22 podem ser preparados do correspondente composto de Fórmula 23 por conversão do álcool em um grupo de saída L tal como a mesilato, tosilato, triflato, cloreto ou brometo por procedimentos padrão daqueles versados na técnica. Por exemplo, um brometo

15 pode ser preparado reagindo compostos de Fórmula 17 utilizando um rea-

gente adequado tal como tribrometo de fósforo ou uma combinação de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina em um solvente de reação inerte e tal como cloreto de metileno, THF, ou dioxano. O reagente preferido é uma combinação de tetrabrometo de carbono e trifenilfosfina, e o solvente preferido é cloreto de metileno em uma temperatura entre -78°C e 100°C , preferivelmente -10°C e 30°C .

Os compostos de Fórmula 23 podem ser preparados dos correspondentes compostos de Fórmula 24 ou Fórmula 25 com um agente de redução apropriado bem conhecido por aqueles versados na técnica, tal como hidreto de alumínio de lítio, complexo de boroidreto de sódio ou borano-THF como pode ser encontrado em L.A. Paquette (Ed), Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Chichester, Inglaterra, 1995.

Em outro aspecto desta invenção os compostos de Fórmula I podem ser preparados de compostos de Fórmula 26 por uma variedade de métodos bem conhecidos por aqueles versados nas técnicas. Por exemplo, no caso onde A é um anel aromático opcionalmente substituído é frequentemente possível utilizar o derivado de halogênio apropriado e desloca o halogênio com a amina secundária do composto de Fórmula 13 geralmente na presença de uma base. Frequentemente estas reações são facilitadas pela utilização de um catalisador de paládio como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.576.460; Publicação Internacional nº WO 98/15515; Publicação Internacional nº WO00/02887; Publicação Internacional nº WO04/052939; Publicação Européia nº EP3009560.8; e Publicação Européia nº EP99933785.0; todos os quais estão incorporados aqui em suas totalidades para todos os propósitos. Em outro Exemplo quando A é um grupo opcionalmente substituído 2-piridil, 2- ou 4-pirimidinila ou 2-pirazinila esta reação pode ser conseguida sem a utilização de um catalisador pela utilização da correspondente 2-halopiridina, 2- ou 4-halopirimidina ou 2-pirazina respectivamente em um solvente de reação adequado inerte e tal como dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona ou N,N,N',N'-tetrametiluréia utilizando uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbo-

nato de potássio, ou carbonato de sódio. A base preferida é diisopropiletilamina em um solvente adequado inerte tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou dioxano. O solvente preferido é DMF em uma temperatura entre -40°C e 160°C, preferivelmente 20°C e 140°C.

5 Em outro aspecto desta invenção os compostos de Fórmula I podem ser preparados de compostos de Fórmula 26 por uma série de reações, que são bem conhecidas por aqueles versados a técnica, durante o que o anel A é construído *de novo*. Os exemplos preferidos de tais processos incluem, porém não estão limitados à reação dos compostos de Fórmula
10 26 com um agente de cianação, tal como brometo de cianogênio ou N-cianoimidazol para produzir um intermediário. Isto pode ser também reagido com uma fonte de azida tal como azida de sódio, azida de tri-n-butilestanho ou trimetilsililazida para produzir um tetrazol. O referido tetrazol pode ser também reagido se desejado, por exemplo, por alquilação. Em outro aspecto,
15 to, o referido intermediário de cianamida pode ser reagido com hidroxilamina seguido por um agente de alcanilação tal como um cloreto de acila para produzir um composto de oxadiazol (Ried, W e Eichhorn, T.A., Archiv der Pharmazie 1998, 321(9), 527). Em ainda outro aspecto, o referido intermediário de cianamida pode ser reagido com uma acilhidrazida para produzir um
20 composto contendo o anel de triazol (Ried, W e Eichhorn, T. A., Archiv der Pharmazie 1998, 321(9), 527).

Os compostos de Fórmula 26 podem ser preparados do correspondente composto de Fórmula 27 por alquilação redutiva com o composto de acordo com a Fórmula 8 com um agente de redução adequado tal como
25 boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, ou cianoboroidreto de sódio. O agente de redução preferível é o boroidreto de sódio em um solvente adequado tal como etanol, THF, cloreto de metileno, dioxano, ou tolueno. O solvente preferido é etanol em uma temperatura de -78°C a 67°C preferivelmente 0 a 50°C.

30 Em outro aspecto desta invenção os compostos de Fórmula 26 podem ser preparados do correspondente composto de Fórmula 25 por alquilação redutiva com uma amina de Fórmula 11 com um agente de redução

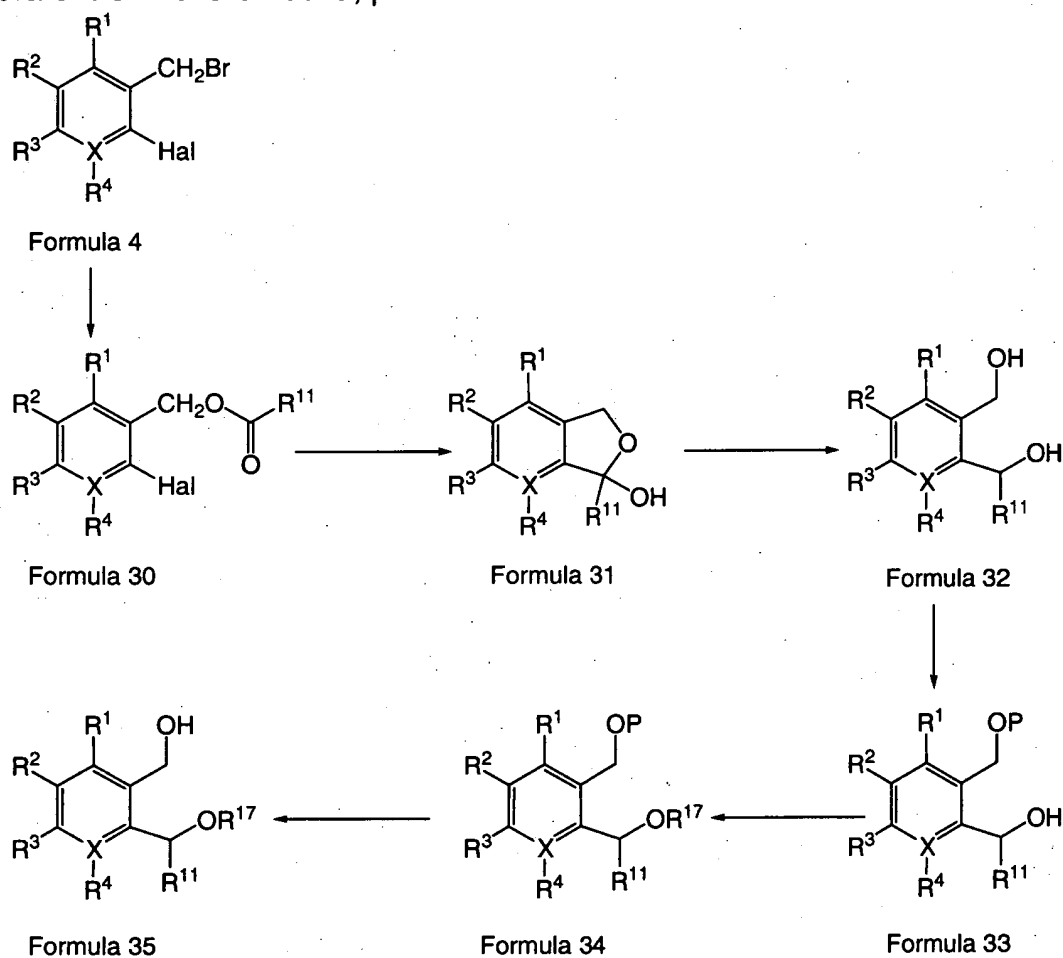
adequado tal como boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, ou cianoboroidreto de sódio. O agente de redução preferível é boroidreto de sódio em um solvente adequado tal como etanol, THF, cloreto de metileno, dioxano, ou tolueno. O solvente preferido é etanol em uma temperatura de -78°C a 67°C preferivelmente 0 a 50°C .

Os compostos de Fórmula 27 podem ser preparados do correspondente composto de Fórmula 28 por redução com um agente de redução adequado tal como hidreto de alumínio de lítio como pode ser encontrado em L.A. Paquette (Ed), Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Chichester, Inglaterra, 1995.

Em outro aspecto desta invenção os compostos de Fórmula I podem ser preparados de compostos de Fórmula 29 e Fórmula 12 utilizando uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, hidreto de sódio ou potassium terc-butóxido, preferivelmente terc-butóxido de potássio em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF, cloreto de metileno ou dioxano, preferivelmente THF, em uma temperatura entre -40°C e 40°C , preferivelmente $0-30^{\circ}\text{C}$.

Compostos de Fórmula 29 podem ser preparados de compostos de Fórmula 27 por uma variedade de métodos bem conhecidos por aqueles versados nas técnicas. Por exemplo, no caso onde A é um anel aromático opcionalmente substituído é freqüentemente possível utilizar o derivado de halogênio apropriado e desloca o halogênio com a amina primária de Fórmula 27 composto geralmente na presença de uma base. Frequentemente estas reações são facilitadas pela utilização de um catalisador de paládio como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.576.460; Publicação Internacional nº WO 98/15515; Publicação Internacional nº WO00/02887; Publicação Internacional nº WO04/052939; Publicação Européia nº EP3009560.8; e Publicação Européia nº EP99933785.0; todos os quais estão incorporados aqui em suas totalidades para todos os propósitos. Em outro exemplo quando A é um grupo 2-piridila opcionalmente substituída, 2- ou 4-pirimidinila ou 2-pirazinila, esta reação pode ser conseguida sem a utilização de um catalisador pela utilização da correspondente 2-halopiridina, 2- ou 4-halopirimidina

- ou 2-pirazina respectivamente em um solvente de reação adequado inerte e tal como dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona ou N,N,N',N'-tetrametiluréia utilizando uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, ou carbonato de sódio. A base preferida é diisopropiletilamina em um solvente adequado inerte tal como THF, cloreto de metileno, DMF ou dioxano. O solvente preferido é DMF em uma temperatura entre -40°C e 160°C , preferivelmente 20°C e 140°C .



Esquema 5

- De acordo com o Esquema 5 o composto de Fórmula 30 em que X, R¹, R², R³, R⁴, e R¹¹ são como acima descrito e Hal é cloro, bromo ou iodo pode ser preparado do composto de Fórmula 4 por reação com o appropriate ácido carboxílico na presença de uma base adequada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potássio, carbonato de césio, hidreto de terc-butóxido de sódio ou potássio, preferivelmente carbonato de césio em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF ou DMF,

preferivelmente DMF, em uma temperatura entre -40°C e 40°C , preferivelmente 0 e 30°C .

O composto de Fórmula 31 pode ser obtido de composto de acordo com a Fórmula 30 por tratamento com um reagente organometálico adequado tal como n-butillítio, s-butillítio ou t-butillítio, preferivelmente s-butillítio em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF em uma temperatura entre -98°C e 20°C , preferivelmente -98°C e 0°C . Dependendo da natureza dos substituintes e o solvente em que ele é dissolvido, este lactol pode existir parcialmente ou completamente no anel aberto, ou forma de hidroxicetona.

O composto de Fórmula 32 podem ser preparados do correspondente composto de Fórmula 31 por tratamento com um agente de redução adequado tal como boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio ou hidreto de alumínio de lítio em um solvente de reação adequado inerte e para fornecer o desejado álcool de Fórmula 32. Condições preferidas utilizam boroidreto de sódio em etanol entre 0°C e 40°C , preferivelmente 20°C .

O composto de Fórmula 33, onde P é um grupo de proteção apropriado tal como tritila, allila, tertbutildimetilsilila ou triisopropilsilila podem ser preparados do composto de Fórmula 32 por reação seletiva no grupo álcool menos impedido por procedimentos bem conhecidos por aqueles versados na técnica tal como aqueles descritos no T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups em Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Nova Iorque, USA, 1991. Particularmente preferido é o derivado de triisopropilsilila que é preparado por tratamento do álcool com cloreto de triisopropilsilila na presença de uma base adequada tal como imidazol em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF ou DMF, preferivelmente DMF, em uma temperatura entre -40°C e 40°C , preferivelmente 0 e 30°C .

O composto de Fórmula 34 pode ser preparado do correspondente álcool de Fórmula 33 por uma reação de alquilação bem conhecida por aqueles versados na técnica por exemplo, como descrito em L.A. Paquette (Ed), Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Chichester, Inglaterra, 1995. Em um aspecto preferido desta invenção

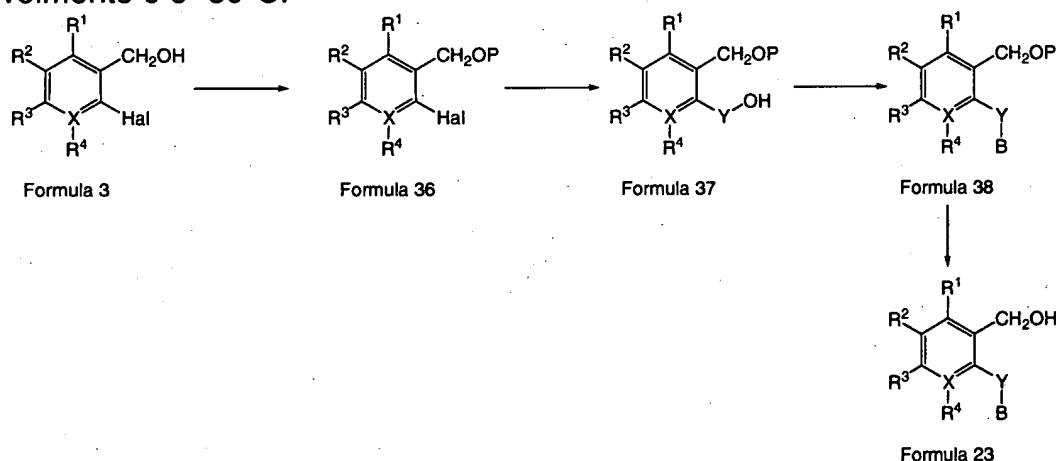
o álcool pode ser tratado com uma base tal como hexametildisilazida de sódio, hidreto de potássio ou hidreto de sódio, preferivelmente hidreto de sódio, em um solvente de reação inerte e tal como THF e Reagido com o apropriado agente de alquilação R¹⁷L onde L é um grupo de saída tal como brometo, iodeto, tosilato, triflato ou tosilato para fornecer o desejado composto de

5 Fórmula 34.

O composto de Fórmula 23 em que X, R¹, R², R³, R⁴ são como acima descrito, Y é CHR¹¹ e B é OR¹⁷, aqui designado Fórmula 35, podem ser preparados do composto de Fórmula 34 por desproteção por procedi-

10 mentos bem conhecidos por aqueles versados na técnica tal como aqueles descritos no T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups em Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Nova Iorque, USA, 1991. No caso preferido onde P é o grupo triisopropilsilila o grupo de proteção pode ser removido por

15 tratamento com uma fonte de fluoreto, preferivelmente fluoreto de tetrabutylamônio, em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF ou DCM, preferivelmente THF, em uma temperatura entre -40°C e 40°C, preferivelmente 0 e -30°C.



Esquema 6

De acordo com o Esquema 6, o composto de Fórmula 36 em

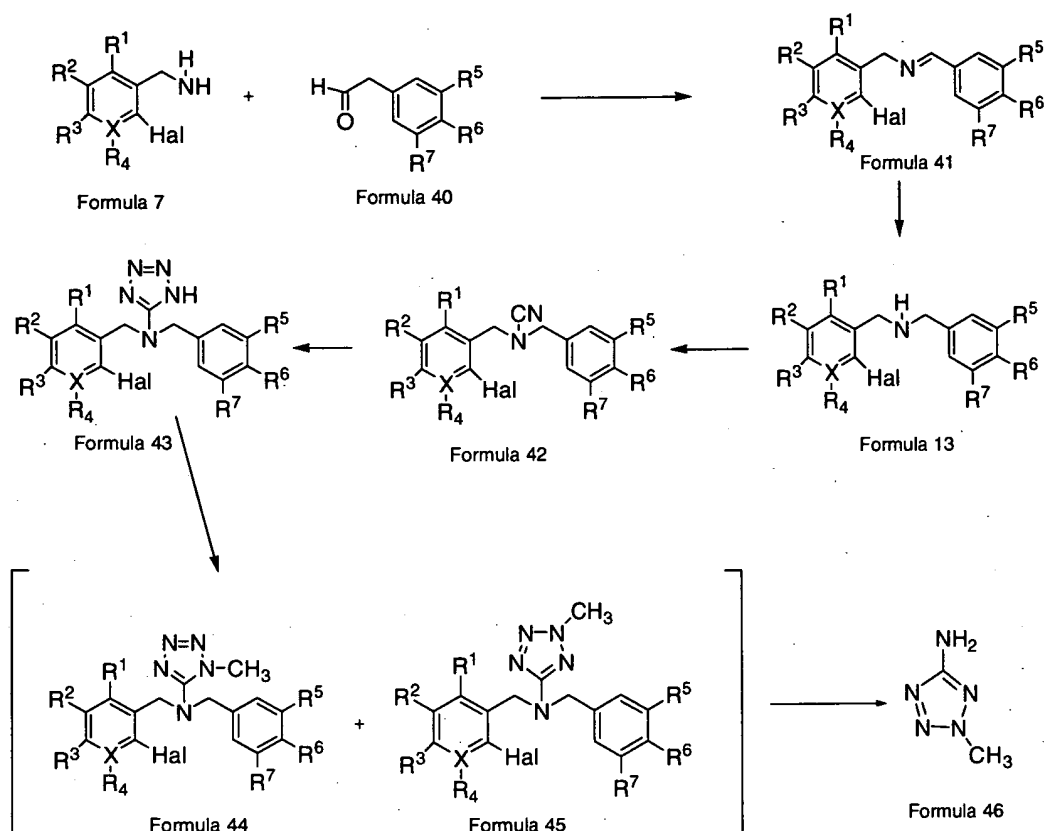
20 que X, R¹, R², R³, e R⁴ são como acima descrito e Hal é cloro, bromo ou iodo, preferivelmente bromo ou iodo e P é um apropriado grupo de proteção tal como tritila, alila, tertbutildimetilsilila ou triisopropilsilila pode ser preparado do composto de Fórmula 3 por procedimentos bem conhecidos por aqueles versados na técnica tal como aqueles descritos no T.W. Greene e P.G.M.

Wuts, Protective Groups em Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Nova Iorque, USA, 1991. Particularmente preferido é o caso onde P é triisopropilsilila que pode ser preparado por tratamento do álcool com cloreto de triisopropilsilila na presença de uma base adequada tal como imidazol em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF ou DMF, preferivelmente DMF, em uma temperatura entre -40°C e 40°C , preferivelmente 0 e 30°C .

O composto de Fórmula 37 em que Y é $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ pode ser preparado do composto de Fórmula 36 por tratamento com um adequado reagente organometálico tal como cloreto de n-butilítio, s-butilítio, t-butilítio ou isopropilmagnésio, preferivelmente cloreto de n-butilítio ou isopropilmagnésio em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF ou éter dietílico em uma temperatura entre -98°C e 20°C , preferivelmente -78°C a 0°C , seguido depois de um intervalo adequado por tratamento com o composto carbonila YO.

O composto de Fórmula 38, em que B é OR^{17} ou SR^{18} pode ser preparado do álcool de Fórmula 37 por procedimentos descritos juntamente com o Esquema 3.

Em uma preparação alternativa do composto de Fórmula 23, em que X, Y, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 são como acima descrito, o composto de Fórmula 34 pode ser deprotegido por procedimentos bem conhecidos por aqueles versados na técnica tal como aqueles descritos no T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups em Organic Synthesis, John Wiley e Sons, Nova Iorque, USA, 1991. No caso onde P é o grupo triisopropilsilila ou tertbutildimetilsilila o grupo de proteção pode ser removido por tratamento com uma fonte de fluoreto, preferivelmente fluoreto de tetrabutilamônio, em um solvente de reação adequado inerte e tal como THF ou DCM, preferivelmente THF, em uma temperatura entre -40°C e 40°C , preferivelmente 0 e 30°C .



Esquema 7

De acordo com o Esquema de reação 7, Hal é um halogênio, X é C, e R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e R⁷ são como acima descrito. Os compostos desejados representados como Fórmula 41 no Esquema 5, podem ser preparados de compostos de Fórmulas 7 e 40 por hidrólise de ácido, por exemplo, na presença de ácido toluenossulfônico em um solvente adequado tal como acetona, tolueno, THF, ou cloreto de metileno, preferivelmente tolueno, em uma temperatura entre 0°C e refluxo, preferivelmente temperatura ambiente.

Compostos de Fórmula 13 podem ser preparados hidratando a ligação dupla de Fórmula 41 por reação com um agente de redução tal como boroidreto de sódio, triacetoxiboroidreto de sódio, ou cianoboroidreto de sódio em um solvente adequado tal como etanol. A reação prossegue em uma temperatura entre 0°C e 78°C, preferivelmente entre 20°C e 50°C.

Compostos de Fórmula 42 podem ser preparados reagindo a amina de Fórmula 13 em uma base adequada tal como sodium acetato e um solvente adequado tal como diclorometano, e/ou etanol com um agente de cianação, tal como brometo de cianogênio ou N-cianoimidazol em tempera-

tura ambiente. Quando a reação for julgada completa, é purificado em um óleo.

5 Compostos de Fórmula 43 podem ser preparados reagindo o composto de ciano-amino de acordo com a Fórmula 42 com uma fonte de azida tal como azida de sódio, azida de tri-n-butilestanho ou trimetilsililazida em a solvente tal como tolueno, THF, ou cloreto de metileno, preferivelmente tolueno em uma temperatura de 20°C a 80°C

10 Uma mistura dos compostos de tetrazol-amina metilados tendo as Fórmulas 44 e 45 são produzidos por alquilação do composto de Fórmula 43 com um agente de alquilação tal como sulfato de dimetila em um solvente tal como 2-metila THF, DMF e DMAc em uma temperatura de cerca de 20°C a 80°C.

15 5-aminotetrazol de metila pode ser produzido por hidrogenação da mistura dos compostos de Fórmulas 44 e 45 utilizando um catalisador de hidrogenação tal como paládio sobre carbono ou hidróxido de paládio sob uma atmosfera de hidrogênio de 2,46 a 4,92 Kg/cm², preferivelmente 2,81 Kg/cm² em um solvente de reação inerte e tal como metanol, etanol ou ácido acético em uma temperatura de -78° a 70°C, preferivelmente -78°C a 40°C. Além disso métodos para produzir este composto são publicados nos pedi-
20 dos de patente PCT n°s WO2006/056854 e WO2006/03302, que estão incorporados aqui.

Como uma nota inicial, na preparação de compostos, observa-se que alguns dos Métodos de Preparação úteis para a preparação dos compostos descritos aqui podem requerer proteção de funcionalidade remota
25 (por exemplo, amina primária, amina secundária, carboxila em intermediários). A necessidade de tal proteção variará dependendo da natureza da funcionalidade remota e das condições dos Métodos de Preparação. A necessidade de tal proteção é facilmente determinada por alguém versado na técnica. O uso de tais métodos de proteção/desproteção inclui-se também na ex-
30 periência na técnica. Para uma descrição geral de grupos de proteção e seu uso, veja T.W. Greene, Protective Groups em Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nova Iorque, 1991.

Por exemplo, nos esquemas de reação, certos compostos contêm funcionalidades de amins primárias ou ácido carboxílico que podem interferir com reações em outros sítios da molécula se deixada desprotegida. Conseqüentemente, tais funcionalidades podem ser protegidas por um grupo de proteção apropriado que pode ser removido em uma etapa subsequente. Grupos de proteção adequados para proteção de amina e ácido carboxílico incluem aqueles grupos de proteção comumente utilizados em síntese de peptídeo (tal como N-t-butoxicarbonila, benziloxycarbonila, e 9-fluorenilmetilenoxy-carbonila para ésteres de benzílicos ou amins e alquila inferior para ácidos carboxílicos) que são geralmente não quimicamente reativos sob as condições de reação descritas e podem tipicamente ser removidos sem quimicamente alterar outra funcionalidade no composto.

Pró-fármacos dos compostos da presente invenção podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. processos exemplares são descritos abaixo.

Pró-fármacos desta invenção onde um grupo carboxila em um ácido carboxílico dos compostos é substituído por um éster podem ser preparados combinando-se o ácido carboxílico com o haleto de alquila apropriado na presença de uma base tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como dimetilformamida em uma temperatura de cerca de 0 a 100°C durante cerca de 1 a cerca de 24 horas. Alternativamente o ácido é combinado com um álcool apropriado como solvente na presença de uma quantidade catalítica de ácido tal como ácido sulfúrico concentrado em uma temperatura de cerca de 20 a 100°C, preferivelmente em um refluxo, durante cerca de 1 hora a cerca de 24 horas. Outro método é a reação do ácido com uma quantidade estequiométrica do álcool na presença de uma quantidade catalítica de ácido em um solvente inerte tal como tolueno ou tetraidrofurano, com concomitante remoção da água que está sendo produzida por métodos físicos (por exemplo, armadilha Dean Stark) ou químicos (por exemplo, peneiras moleculares).

Pró-fármacos desta invenção onde uma função de álcool foi derivatizada como um éter podem ser preparados combinando o álcool com o

brometo ou iodeto de alquila apropriado na presença de uma base tal como carbonato de potássio em um solvente inerte tal como dimetilformamida em uma temperatura de cerca de 0 a 100°C durante cerca de 1 a cerca de 24 horas. Ésteres de alcanoilaminometila pode ser obtido por reação do álcool com um bis-(alcanoilamino)metano na presença de uma quantidade catalítica de ácido em um solvente inerte tal como tetraidrofurano, de acordo com um método descrito na US 4.997.984. Alternativamente, estes compostos podem ser preparados pelos métodos descritos por Hoffman e outro, em J. Org. Chem. 1994, 59, 3530.

- 10 Glicosídeos são preparados por reação do álcool e um carboidrato em um solvente inerte tal como tolueno na presença de ácido. Tipicamente a água formada na reação é removida quando ela está sendo formada como descrito acima. Um procedimento alternativo é a reação do álcool com um haleto de glicosila adequadamente protegido na presença de base
15 seguido por desproteção.

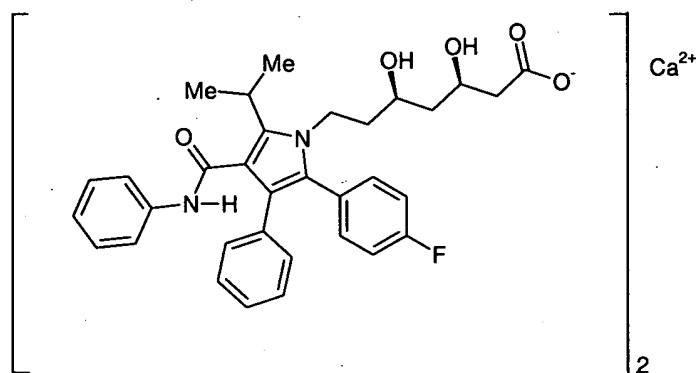
- N-(1-hidroxi)alquil) amidas, N-(1-hidróxi-1-(alcoxicarbonil)metil) amidas podem ser preparados pela reação da amida origem com o aldeído apropriado sob condições neutras ou básicas (por exemplo, etóxido de sódio em etanol) em temperaturas entre 25 e 70°C. Derivados de N-alcoximetila ou
20 N-1-(alcóxi)alquila podem ser obtidos por reação do composto N-substituído com o necessário haleto de alquila na presença de uma base em um solvente inerte.

- Os compostos desta invenção podem também ser utilizados em conjunto com outros agentes farmacêuticos (por exemplo, agentes de redução de colesterol LDL, agentes de redução de triglicerídeo) para o tratamento das doenças/condições descritas aqui. Por exemplo, eles podem ser utilizados em combinação com um inibidor de HMG-CoA redutase, um inibidor de síntese de colesterol, um inibidor de absorção de colesterol, outro inibidor de CETP, um inibidor de secreção de MTP/Apo B, um modulador de PPAR e
25 outros agentes de redução de colesterol tal como um fibrato, niacina, uma resina de permuta de íon, um antioxidante, um inibidor de ACAT, e a bile acid sequestrant. Outros agentes farmacêuticos também incluiriam o seguin-
- 30

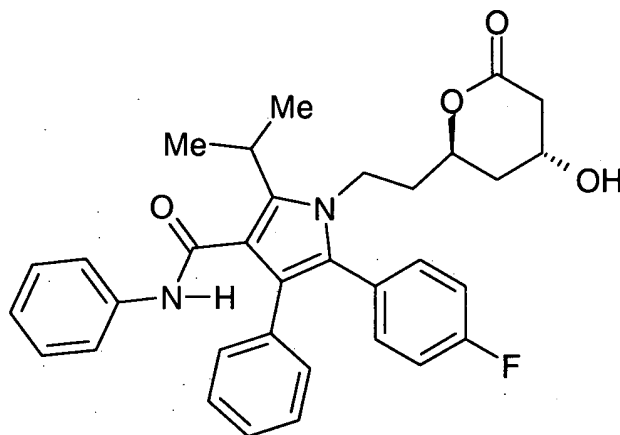
te: um inibidor de recaptção de ácido bile, um inibidor de transportador de ácido bile ileal, um inibidor de ACC, um anti-hipertensivo (tal como NOR-VASC®), um modulador de receptor de estrogênio seletivo, um modulador de receptor de androgênio seletivo, um antibiótico, um antidiabético (tal como metformina, um ativador de PPAR γ , a sulfoniluréia, insulina, um inibidor de aldose redutase (ARI) e um inibidor de sorbitol desidrogenase (SDI)), e aspirina (acetilsalicílico acid ou a nitric óxido releasing asprin). Como aqui utilizado, "niacina" inclui todas as formas disponíveis tal como niacina de liberação imediata, liberação lenta, liberação prolongada e baixa estimulação. A niacina que pode também ser combinada com outros agentes terapêuticos tais como prostaglandinas e/ou estatinas, isto é, lovastatina ou sinvastatina, que são inibidores de HMG-CoA redutase e descritos também abaixo. Esta terapia de combinação é conhecida ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.) Em tratamento por terapia de combinação, tanto os compostos desta invenção quanto as outras terapias de fármaco são administrados a mamíferos (por exemplo, humanos, masculinos ou femininos) por métodos convencionais.

A conversão de 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) em mevalonato é uma etapa precoce e limitante da taxa na série de reação biossintética de colesterol. Esta etapa é catalizada pela enzima HMG-CoA redutase. As estatinas inibem HMG-CoA redutase de catalisar esta conversão. As estatinas exemplares incluem lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, ácido (3R, 5R)-7-(4-(benzilcarbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3,5-diidroxiheptanoico; ácido (3R, 5R)-7-(4-((4-metilbenzil)carbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3,5-diidroxiheptanoico; e ácido (3R, 5R)-7-(4-((3-fluorobenzil)carbamoil)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)-3,5-diidroxiheptanoico, e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

Cálcio de atorvastatina (isto é, atorvastatina hemicálcio), descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.273.995, que é incorporada aqui por referência, é atualmente vendido como Lipitor® e tem a fórmula



Cálcio de atorvastatina é um inibidor competitivo, seletivo de HMG-CoA. Como tal, cálcio de atorvastatina é um potente composto redutor de lipídeo. A forma de ácido carboxílico livre de atorvastatina existe predominantemente como a lactona da fórmula



- 5 e é descrita na Patente dos Estados Unidos nº 4.681.893, que é incorporada aqui por referência.

As estatinas incluem tais compostos como rosuvastatina descrita na U.S. RE37.314 E, pitivastatina descrita na EP 304063 B1 e US 5.011.930, sinvastatina, descrita na U.S. 4.444.784, que é incorporada aqui por referência; pravastatina, descrita na U.S. 4.346.227 que é incorporada aqui por referência; cerivastatina, descrita na U.S. 5.502.199, que é incorporada aqui por referência; mevastatina, descrita na U.S. 3.983.140, que é incorporada aqui por referência; velostatina, descrita na U.S. 4.448.784 e U.S. 4.450,171, ambas as quais são incorporadas aqui por referência; fluvastatina, descrita na U.S. 4.739.073, que é incorporada aqui por referência; compactina, descrita na U.S. 4.804.770, que é incorporada aqui por referência; lovastatina, descrita na U.S. 4.231.938, que é incorporada aqui por referência; dalvastatina, descrita na Publicação de Pedido de Patente Européia No. 738510 A2; fluin-

dostatina, descrita na Publicação de Pedido de Patente Européia No. 363934 A1; atorvastatina, descrita na Patente dos Estados Unidos nº 4.681.893, que é incorporada aqui por referência; cálcio de atorvastatina (que é o sal de hemicálcio de atorvastatina), descrita na Patente dos Estados Unidos nº 5.273.995, que é incorporada aqui por referência; e diidrocompactina, descrita na U.S. 4.450,171, que é incorporada aqui por referência.

Também os inibidores de HMG CoA redutase são descritos nas Publicações Internacionais nºs WO 2005/105079; e PCT/IB2005/003461 depositados em 14 de novembro de 2005 (as descrições dos quais são pelo presente incorporadas por referência) incluindo ácido (3R, 5R)-7-(4-(benzilcarbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-imidazol-1-il)-3.5-diidroieptanóico; ácido (3R,5R)-7-(4-((3-fluorobenzil)carbamoil)-5-ciclopropil-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il)-3.5-diidroieptanóico; e (3R,5R)-7-(4-((4-metilbenzil)carbamoil)-2-(4-fluorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-1-il)-3.5-diidroieptanóico e sais farmaceuticamente aceitáveis dos referidos compostos.

Qualquer modulador de PPAR pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. O termo modulador de PPAR refere-se aos compostos que modulam a atividade de receptor de ativador de proliferador de peroxissoma (PPAR) em mamíferos, particularmente humanos. Tal modulação é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão conhecidos na literatura. Acredita-se que tais compostos, por modulação do receptor o receptor de PPAR, regulam a transcrição de genes chave envolvidos em metabolismo de lipídeo e glicose tal como aqueles em oxidação de ácido graxo e também aqueles envolvidos em montagem de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Por exemplo, a transcrição de gene de apolipoproteína AI), conseqüentemente reduzindo a gordura corporal total e aumentando o colesterol HDL. Em virtude de sua atividade, estes compostos também reduzem os níveis de plasma de triglicerídeos, colesterol VLDL, colesterol LDL e seus componentes associados tal como apolipoproteína B em mamíferos, particularmente humanos, bem como au-

mentando o colesterol HDL e apolipoproteína AI. Portanto, estes compostos são úteis para o tratamento e correção das várias dislipidemias observadas estarem associadas com o desenvolvimento e incidência de aterosclerose e doença cardiovascular, incluindo hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. Uma variedade destes compostos é descrita e referenciada abaixo, entretanto, outros serão conhecidos por aqueles versados na técnica. Publicações Internacionais nºs WO 2004/048334; WO 2005/092845; e WO 2006/003495 (as descrições dos quais são pelo presente incorporadas por referência) descrevem certos compostos que são ativadores de PPAR α incluindo éster de 3-trifluorometil-benzila de ácido 3-[3-(1-carbóxi-1-metil-etóxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico; ester de 4-trifluorometil-benzila de ácido 3-[3-(1-carbóxi-1-metil-etóxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico; ácido 5-[4-(4-etil-benzilsulfanil)-fenilsulfamoil]-2-metil-benzóico; e ácido 5-[2-[4-(3,4-difluorofenóxi)-fenil]-etilsulfamoil]-2-metil-benzóico; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos referidos compostos.

Qualquer outro modulador de PPAR pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. Em particular, moduladores de PPAR β e/ou PPAR γ podem ser úteis em combinação com compostos da presente invenção. Inibidores de PPAR exemplares são descritos na Publicação Internacional nº WO 2003/084916 como ácido {5-metóxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-benzilóxi)-benzilsulfanil]-fenoxi}-acético e ácido {5-metóxi-2-metil-4-[4-(5-trifluorometil-pyridin-2-il)-benzilsulfanil]-fenoxi}-acético; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos referidos compostos.

Qualquer inibidor de secreção de MTP/Apo B (proteína de transferência de triglicerídeo microssômica e/ou apolipoproteína B) pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. O termo inibidor de secreção de MTP/Apo B refere-se aos compostos que inibem a secreção de triglicerídeos, éster de colessterila, e fosfolipídeos. Tal inibição é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999). Uma variedade destes compostos é descrita e referenciada abaixo entretanto outros inibidores de secreção de MTP/Apo B serão conhecidos por aqueles versados na técnica.

nica, incluindo implitapide (Bayer) e compostos adicionais tal como aqueles descritos nas WO 96/40640 e WO 98/23593, (duas publicações exemplares).

Por exemplo, os seguintes inibidores de secreção de MTP/Apo B

5 são particularmente úteis:

[2-(1H-[1.2.4,]triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

[2-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

10 éster metílico de ácido (2-{6-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil)-carbâmico;

[2-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

15 [2-(2,2-difenil-etil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

[2-(2-etóxi-etil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolin-6-il]-amida de ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico;

(S)-N-{2-[benzil(metil)amino]-2-oxo-1-feniletíl}-1-metil-5-[4'-(trifluorometil)[1.1'-bifenil]-2-carboxamido]-1H-indol-2-carboxamida;

20 (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida de ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico;

1H-indol-2-carboxamida.1-metil-N-[(1S)-2-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1-feniletíl]-5-[[[4'-(trifluorometil)[1.1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]; e

25 N-[(1S)-2-(benzilmetilamino)-2-oxo-1-feniletíl]-1-metil-5-[[[4'-(trifluorometil)bifenil-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-carboxamida.

Qualquer inibidor de HMG-CoA sintase pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. O termo inibidor HMG-CoA sintase refere-se a compostos que inibem a biossíntese de hidroximetilglutaril-coenzima A de acetil-coenzima A e acetoacetil-coenzima A, catalisada pela
30 enzima HMG-CoA sintase. Tal inibição é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (Meth Enzymol. 1975; 35:155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 e References citadas nesse

particular). Uma variedade destes compostos é descrita e referenciada abaixo, entretanto outros inibidores de HMG-CoA sintase serão conhecidos por aqueles versados na técnica. A Patente dos Estados Unidos nº 5.120.729 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos derivados de beta-lactam. A Patente dos Estados Unidos nº 5.064.856 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos derivados de espiro-lactona preparados cultivando um microorganismo (MF5253). A Patente dos Estados Unidos nº 4.847.271 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos compostos de oxetano tais como derivados de ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetail)-3,5,7-trimetil-2.4-undeca-dienóico.

Qualquer composto que diminui a expressão de gene de HMG-CoA redutase pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. Estes agentes podem ser inibidores de transcrição de HMG-CoA redutase que bloqueiam a transcrição de DNA ou inibidores de translação que previnem ou diminuem a translação de codificação de mRNA para HMG-CoA redutase em proteína. Tais compostos podem ou afetar a transcrição ou translação diretamente, ou podem ser biotransformados em compostos que têm as atividades anteriormente mencionadas por uma ou mais enzimas na cascaata biossintética de colesterol ou podem induzir ao acúmulo de um metabólito de isopreno que tem as atividades anteriormente mencionadas. Tais compostos podem causar este efeito diminuindo os níveis de SREBP (proteína de ligação de receptor de esterol) inibindo as atividade de protease de sítio-1 (S1P) ou agonizando o receptor oxzgenal ou SCAP. Tal regulação é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19). Diversos compostos são descritos e referenciados abaixo, entretanto outros inibidores da expressão de gene de HMG-CoA redutase serão conhecidos por aqueles versados na técnica. A Patente dos Estados Unidos nº 5.041.432 (a descrição da qual é incorporada por referência) descreve certos derivados de lanosterol 15-substituídos. Outros esteróis oxigenados que suprimem a síntese de HMG-CoA redutase são descritos por E.I. Mercer (Prog.Lip. Res. 1993;32:357-

416).

Qualquer composto adicional tendo atividade como um inibidor de CETP pode servir como o segundo composto no aspecto da terapia de combinação da presente invenção. O termo inibidor de CETP refere-se aos compostos que inibem o transporte de vários ésteres de colestera e triglicéridos de HDL a LDL e VLDL, mediado por proteína de transferência de éster de colestera (CETP). Tal atividade de inibição de CETP é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, A Patente dos Estados Unidos nº 6.140.343). Uma variedade de Inibidores de CETP é conhecida por aqueles versados na técnica, por exemplo, aqueles descritos nas comumente designada Patente dos Estados Unidos Número 6.140.343 e comumente designada Patente dos Estados Unidos Número 6.197.786. Inibidores de CETP descritos nestas patentes incluem compostos, tal como éster etílico de ácido [2R, 4S] 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico, que é também conhecido como torcetrapib. Inibidores de CETP são também descritos na Patente dos Estados Unidos Número 6.723.752, que inclui diversos inibidores de CETP incluindo (2R)-3-[[3-(4-Cloro-3-etil-fenóxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etóxi)-fenil]-metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Além disso, Inibidores de CETP incluídos aqui são também descritos no Pedido de Patente dos Estados Unidos Número 10/807838 depositado em 23 de março de 2004. Patente dos Estados Unidos Número 5.512.548 descreve certos derivados de polipeptídeo tendo atividade como inibidores de CETP, enquanto certos derivados de inibidores de rosenonolactona de CETP e análogos contendo fosfato of éster de colestera são descritos em *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), e *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996), respectivamente.

Inibidores exemplares de CETP incluem éster etílico de ácido [2R, 4S]- 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-metoxycarbonil-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico; *cis*-(2R,4S)- 2-(4-{4-[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carbonil}-cicloexil)-acetamida; (2R)-3-[[3-(4-Cloro-

3-etil-fenóxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etóxi)-fenil]-metil]-amino}-1.1.1-trifluoro-2-propanol; e éster isopropílico de ácido (2R, 4R, 4aS)-4-[amino-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-metil]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-diidro-2H-quinolina-1-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável dos referidos
 5 compostos.

Qualquer inibidor de esqualeno sintetase pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. O termo inibidor de esqualeno sintetase refere-se aos compostos que inibem a condensação de 2 moléculas de farnesilpirofosfato para formar esqualeno, catalisada pela enzima esqualeno
 10 sintetase. Tal inibição é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 e Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 e References contidas aqui). Uma variedade destes compostos são descritos e referenciados abaixo entretanto outros inibidores de esqualeno sintetase serão conhecidos por aqueles versa-
 15 dos na técnica. A Patente dos Estados Unidos nº 5.026.554 (a descrição da qual é incorporada por referência) descreve produtos de fermentação do microorganismo MF5465 (ATCC 74011) incluindo ácido zaragóxico. Um sumário de outros inibidores de esqualeno sintetase patenteados foi compilado (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4).

20 Qualquer inibidor de esqualeno epoxidase pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. O termo inibidor de esqualeno epoxidase refere-se aos compostos que inibem a bioconversão de esqualeno e oxigênio molecular em esqualeno-2.3-epóxido, catalisada pela enzima esqualeno epoxidase. Tal inibição é facilmente determinada por aqueles ver-
 25 sados na técnica de acordo com ensaios padrão (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471). Uma variedade destes compostos é descrita e referenciada abaixo, entretanto outros inibidores de esqualeno epoxidase serão conhecidos por aqueles versados na técnica. As Patentes dos Estados Unidos nºs 5.011.859 e 5.064.864 (as descrições das quais são incorporadas por
 30 referência) descrevem certos análogos de flúor de esqualeno. Publicação EP 395.768 A (a descrição da qual é incorporada por referência) descreve certos derivados de alilamina substituída. Publicação PCT WO 9312069 A (a

descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos derivados de amino álcool. A Patente dos Estados Unidos nº 5.051.534 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos derivados de ciclopropilóxi-esqualeno.

5 Qualquer inibidor de esqualeno ciclase pode ser utilizado como o segundo componente no aspecto da combinação desta invenção. O termo inibidor de esqualeno ciclase refere-se aos compostos que inibem a bioconversão de esqualeno-2,3-epóxido em lanosterol, catalisada pela enzima esqualeno ciclase. Tal inibição é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (FEBS Lett. 1989;244:347-350).
 10 Além disso, os compostos descritos e referenciados abaixo são inibidores de esqualeno ciclase, entretanto outros inibidores de esqualeno ciclase serão também conhecidos por aqueles versados na técnica. Publicação PCT WO9410150 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência)
 15 descreve certos derivados de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidro-5,5,8(beta)-trimetil-6-isoquinolinaamina, tal como N-trifluoroacetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octaidro-2-alil-5,5,8(beta)-trimetil-6(beta)-isoquinolinaamina. Publicação de patente francesa 2697250 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos beta, beta-dimetil-4-piperidina etanol deriva-
 20 dos tal como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidinaetanol

 Qualquer inibidor de esqualeno epoxidase / esqualeno ciclase combinados pode ser utilizado como o segundo componente no aspecto da combinação desta invenção . O termo inibidor de esqualeno epoxidase / esqualeno ciclase refere-se aos compostos que inibem a bioconversão de esqualeno em lanosterol por meio de um intermediário de esqualeno-2,3-epóxido. Em alguns ensaios não é possível distinguir entre inibidores de esqualeno epoxidase e inibidores de esqualeno ciclase, entretanto, estes ensaios são reconhecidos por aqueles versados na técnica. Desse modo, inibição por inibidores de esqualeno epoxidase/esqualeno ciclase combinado é
 25 facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com os ensaios padrão anteriormente mencionados para inibidores de esqualeno ciclase ou esqualeno epoxidase. Uma variedade destes compostos é descri-
 30

ta e referenciada abaixo, entretanto outros inibidores de esqualeno epoxidase/esqualeno ciclase serão conhecidos por aqueles versados na técnica. As Patentes dos Estados Unidos nºs 5.084.461 e 5.278.171 (as descrições das quais são incorporadas por referência) descrevem certos derivados de azadecalina. Publicação EP 468.434 (a descrição da qual é incorporada por referência) descreve certos derivados de éster de piperidila e tio-éter tais como 2-(1-piperidil)pentil isopentil sulfóxido e 2-(1-piperidil)etil etila sulfeto. Publicação PCT WO 9401404 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos acil-piperidinas tal como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidróxi-1-metil)-etil)piperidina. A Patente dos Estados Unidos nº 5.102.915 (a descrição da qual é pelo presente incorporada por referência) descreve certos derivados de ciclopropilóxi-esqualeno.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados em combinação com compostos de ocorrência natural que atuam para reduzir os níveis de colesterol de plasma. Estes compostos de ocorrência natural são comumente chamados nutracêuticos e incluem, por exemplo, extrato gálico e niacina. Uma forma de liberação lenta de niacina está disponível e é conhecida como Niaspan. A niacina que pode também ser combinada com outros agentes terapêuticos tal como lovastatina, ou outro é um inibidor de HMG-CoA redutase. Esta terapia de combinação com lovastatina é conhecida como ADVICOR® (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Qualquer inibidor de absorção de colesterol pode ser utilizado como um adicional no aspecto da combinação da presente invenção. O termo inibição de absorção de colesterol refere-se à capacidade de um composto impedir o colesterol contido no lúmen do intestino de entrar nas células intestinais e/ou passar de dentro das células intestinais para dentro do sistema linfático e/ou para dentro da corrente sanguínea. Tal atividade de inibição de absorção de colesterol é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395). Inibidores de absorção de colesterol são conhecidos por aqueles versados na técnica e são descritos, por exemplo, no PCT WO 94/00480. Um exemplo de um inibidor de absorção de colesterol recente-

mente aprovado é ZETIA[®] (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

Qualquer inibidor de ACAT pode ser usado no aspecto da terapia de combinação da presente invenção. O termo inibidor de ACAT refere-se aos compostos que inibem a esterificação intracelular de colesterol dietética pela enzima acil CoA: colesterol aciltransferase. Tal inibição pode ser determinada facilmente por alguém versado na técnica de acordo com ensaios padrão, tal como o método de Heider e outro, descrito no *Journal of Lipid Research*, 24:1127 (1983). Uma variedade destes compostos é conhecida por aqueles versados na técnica, por exemplo, Patente dos Estados Unidos nº 5.510.379 descreve certos carboxissulfonatos, enquanto que WO 96/26948 e WO 96/10559 ambas descrevem derivados de uréia tendo atividade inibidora de ACAT. Exemplos de inibidores de ACAT incluem compostos tais como Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) e Eflucimibe (Eli Lilly e Pierre Fabre).

Um inibidor de lipase pode ser utilizado no aspecto da terapia de combinação da presente invenção. Um inibidor de lipase é um composto que inibe a clivagem metabólica de triglicerídeos dietéticos ou fosfolipídeos de plasma nos ácidos graxos livres e os glicerídeos correspondentes (por exemplo, EL, HL, etc.). Sob condições fisiológicas normais, a lipólise ocorre por meio de um processo de duas etapas que envolve a acilação de uma porção de serina ativada da enzima de lipase. Isto induz à produção de um intermediário de hemiacetal de ácido graxo-lipase, que é em seguida clivado para liberar um diglicerídeo. Seguindo também a desacilação, o intermediário de lipase-ácido graxo é clivado, resultando em lipase livre, um glicerídeo e ácido graxo. No intestino, os resultantes ácidos graxos livres e monoglicerídeos estão incorporados em micelas de ácido graxo-fosfolipídeo, que são subsequentemente absorvidas no nível da borda da escova do intestino pequeno. As micelas eventualmente entram na circulação periférica como quilomicrons. Tal atividade de inibição de lipase é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, Métodos Enzymol. 286: 190-231).

A lipase pancreática media a clivagem metabólica de ácidos

graxos de triglicerídeos nas posições de carbono 1 e 3. O sítio primário do metabolismo de gorduras ingeridas é no duodeno e jejuno proximal por lipase pancreática, que é geralmente secretado em excesso vasto das quantidades necessárias para o esgotamento de gorduras no intestino pequeno superior. Porque a lipase pancreática é a enzima primária requerida para a absorção de triglicerídeos dietéticos, inibidores têm utilidade no tratamento de obesidade e as outras condições relacionadas. Tal atividade de inibição de lipase pancreática é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, Métodos Enzymol. 286: 190-231).

A lipase gástrica é uma lipase imunologicamente distinta que é responsável por aproximadamente 10 a 40% da digestão de gorduras dietéticas. A lipase gástrica é secretada em resposta à estimulação mecânica, ingestão de alimento, a presença de uma refeição gordurosa ou por agentes simpáticos. A lipólise gástrica de gorduras ingeridas é de importância fisiológica na provisão de ácido graxos necessários para disparar a atividade de lipase pancreática no intestino e é também de importância para absorção de gordura em uma variedade de condições fisiológicas e patológicas associadas com insuficiência pancreática. Veja, por exemplo, C.K. Abrams, e outro, *Gastroenterology*, 92.125 (1987). Tal atividade de inibição de lipase gástrica é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, Métodos Enzymol. 286: 190-231).

Uma variedade de inibidores de lipase gástrica e/ou pancreática é conhecida por alguém versado na técnica. Inibidores de lipase preferidos são aqueles inibidores que são selecionados do grupo que consiste em lipstatina, tetraidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A, e ebelactona B. O composto tetraidrolipstatina é especialmente preferido. O inibidor de lipase, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfeniluréia, e os vários derivados de uréia relacionados a ele, são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.405.644. O inibidor de lipase, esteracina, é descrita nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 4.189.438 e 4.242.453. O inibidor de lipase, ciclo-O,O'-[(1.6-hexanodil)-bis-(iminocarbonil)]dioxima, e as várias

bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas com ele podem ser preparadas como descrito em Petersen e outro, *Liebig's Annalen*, 562, 205-229 (1949).

Uma variedade de inibidores de lipase pancreática é descrita aqui abaixo. Os inibidores de lipase pancreática lipstatina, lactona de ácido
 5 (2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valerilóxi]-2-hexil-3-hidróxi-7.10-hexadecanóico, e tetraidrolipstatina (orlistat), lactona de 1.3 ácido (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valerilóxi]-2-hexil-3-hidróxi-hexadecanóico, e os derivados de N-formilleucina variadamente substituídose estereoisômeros destes, são descritos na Patente dos Estados Unidos No.
 10 4.598.089. Por exemplo, tetraidrolipstatina é preparada como descrito aqui, por exemplo, Patente dos Estados Unidos N^{os} 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917; e 5.643.874. O inibidor de lipase pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)cicloexil]-2-[(fenilsulfonil)óxi]-etanona, e os derivados de sulfonato variadamente substituído relacionados com ele, são descritos na Patente
 15 dos Estados Unidos nº 4.452.813. O inibidor de lipase pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato, e os vários ésteres de carbamato e sais farmaceuticamente aceitáveis relacionados com eles, são descritos nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 5.512.565; 5.391.571 e 5.602.151. O inibidor de lipase pancreática, valilactona, e um processo para
 20 a preparação destes pelo cultivo microbiano de cepa de actinomicetos MG147-CF2, são descritos em Kitahara, e outro, *J. Antibiotics*, 40 (11), 1647-1650 (1987). O inibidor de lipase pancreáticas, ebelactona A e ebelactona B, e um processo para a preparação destes pelo cultivo microbiano de cepa de actinomicetos MG7-G1, são descritos em Umezawa, e outro, *J. Antibiotics*, 33, 1594-1596 (1980). A utilização de ebelactonas A e B na supres-
 25 são de formação de monoglicerídeo é descrita na Japanese Kokai 08-143457, publicada em 4 de junho de 1996.

Outros compostos que são comercializados para hiperlipidemia, incluindo hipercolesterolemia e que se destinam a ajudar a prevenir ou tratar
 30 aterosclerose incluem sequestrantes de ácido bile, tal como Welchol[®], Colestid[®], LoColest[®] e Questran[®]; e fibric acid derivados, tal como Atromid[®], Lopid[®] e Tricor[®].

Diabetes pode ser tratada administrando-se a um paciente tendo diabetes (especialmente Tipo II), resistência à insulina, tolerância à glicose prejudicada, síndrome metabólica, ou os similares, ou qualquer das complicações diabéticas tal como neuropatia, nefropatia, retinopatia ou Cataratas, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção em combinação com outros agentes (por exemplo, insulina) que pode ser utilizado para tratar diabetes. Isto inclui as classes de agentes anti-diabéticos (e agentes específicos) descritos aqui.

Qualquer inibidor de glicogênio fosforilase pode ser utilizado como o segundo agente em combinação com um composto da presente invenção. O termo inibidor de glicogênio fosforilase refere-se aos compostos que inibem a bioconversão de glicogênio em glucose-1-fosfato que é catalisada pela enzima glicogênio fosforilase. Tal atividade de inibição de glicogênio fosforilase é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, J. Med. Chem. 41 (1998) 2934-2938). Uma variedade de inibidores de glicogênio fosforilase é conhecida por aqueles versados na técnica incluindo aqueles descritos no WO 96/39384 e WO 96/39385.

Qualquer inibidor de aldose redutase pode ser utilizado em combinação com um composto da presente invenção. O termo inibidor de aldose redutase refere-se aos compostos que inibem a bioconversão de glucose to sorbitol, que é catalisada pela enzima aldose redutase. Aldose redutase inibição é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, J. Malone, *Diabetes*, 29:861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Uma variedade de inibidores de aldose redutase é conhecida por aqueles versados na técnica, tal como aqueles descritos no Patente dos Estados Unidos nº 6.579.879, que inclui 6-(5-cloro-3-metil-benzofuran-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

Qualquer inibidor de sorbitol desidrogenase pode ser utilizado em combinação com um composto da presente invenção. O termo inibidor de sorbitol desidrogenase refere-se aos compostos que inibem a bioconversão de sorbitol em fructose que é catalisada pela enzima sorbitol desidroge-

nase. Tal atividade inibidora de sorbitol desidrogenase é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, *Analyt. Biochem* (2000) 280: 329-331). Uma variedade de inibidores de sorbitol desidrogenase é conhecida, por exemplo, Patente dos Estados Unidos Nºs 5.728.704 e 5.866.578 disclose compostos e método para tratar ou prevenir complicações diabéticas inibindo a enzima sorbitol desidrogenase.

Qualquer inibidor de glicosidase pode ser utilizado em combinação com um composto da presente invenção. Um inibidor de glicosidase inibe a hidrólise enzimática de carboidratos complexos por glicosídeo hidrolases, por exemplo, amilase ou maltase, em açúcares simples biodisponíveis, por exemplo, glucose. A rápida ação metabólica de glicosidases, particularmente seguindo a ingestão de níveis elevados de carboidratos, resulta em um estado de hiperglicemia alimentar que, em adipose ou indivíduos diabéticos, induz à secreção realçada de insulina, síntese de gordura aumentada e uma redução em degradação de gordura. Seguindo tais hiperglicemias, a hipoglicemia freqüentemente ocorre, devido aos níveis aumentados de insulina presente. Adicionalmente, é conhecido quime que permanece no estômago e promove a produção de suco gástrico, que inicia ou favorece o desenvolvimento de gastrite ou úlceras duodenais. Conseqüentemente, inibidores de glicosidase são conhecidos ter utilidade na aceleração da passagem de carboidratos pelo estômago e na inibição da absorção de glucose pelo intestino. Além disso, a conversão de carboidratos em lipídeos do tecido gorduroso e a subsequente incorporação de gordura alimentar em depósitos de tecido gorduroso é conseqüentemente, reduzida ou retardada, com o concomitante benefício de reduzir ou prevenir as anormalidades deletérias que resultam dela. Tal atividade de inibição de glicosidase é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, *Biochemistry* (1969) 8: 4214).

Um inibidor de glicose geralmente preferido inclui um inibidor de amilase. Um inibidor de amilase é um inibidor de glicosidase que inibe a degradação enzimática de amido ou glicogênio em maltose. Tal atividade de

inibição de amilase é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, Métodos Enzymol. (1955) 1: 149). A inibição de tal degradação enzimática é benéfica na redução de quantidades de açúcares biodisponíveis, incluindo glicose e maltose, e as
 5 concomitantes condições deletérias que resultam dela.

Uma variedade de inibidores de glicosidase é conhecida por alguém versado na técnica e exemplos são fornecidos abaixo. Os inibidores de glicosidase preferidos são aqueles que são selecionados do grupo que consiste em acarbose, adiposina, voglibose, miglitol, emiglitate, camiglibose,
 10 tendamistato, trestatina, pradimicina-Q e salbostatina. O inibidor de glicosidase, acarbose, e os vários derivados de amino açúcar relacionados com ele são descritos nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 4.062.950 e 4.174.439 respectivamente. O inibidor de glicosidase, adiposina, é descrita na Patente dos Estados Unidos nº 4.254.256. O inibidor de glicosidase, voglibose, 3.4-
 15 dideóxi-4-[[2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol, e os vários pseudo-aminoaçúcares N-substituídos relacionados com eles, são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.701.559. O inibidor de glicosidase, miglitol, (2*R*.3*R*.4*R*.5*S*)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3.4.5-piperidinatriol, e as várias 3.4.5-triidroxipiperidinas relacionados com ele, são
 20 descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.639.436. O inibidor de glicosidase, emiglitate, etila *p*-[2-[(2*R*.3*R*.4*R*.5*S*)-3.4.5-triidróxi-2-(hidroximetil)piperidino]etóxi]-benzoato, os vários derivados relacionados com ele e sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis destes, são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 5.192.772. O inibidor de glicosi-
 25 dase, MDL-25637, 2.6-dideóxi-7-*O*-β-D-glucopirano-sil-2.6-imino-D-glicero-L-gluco-heptitol, os vários homodissacarídeos relacionados com ele e os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis destes, são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.634.765. O inibidor de glicosidase, camigli-
 30 bose, metila 6-deóxi-6-[(2*R*.3*R*.4*R*.5*S*)-3.4.5-triidróxi-2-(hidroximetil)piperidino]-α-D-glucopiranosídeo sesquidrato, os derivados de deóxi-nojirimicina relacionados com ele, os vários sais farmaceuticamente aceitáveis destes e métodos sintéticos para a preparação destes, são descri-

tos nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 5.157.116 e 5.504.078. O inibidor de glicosidase, salbostatina e os vários pseudossacarídeos relacionados com ele, são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 5.091.524.

5 Uma variedade de inibidores de amilase é conhecida por alguém versado na técnica. O inibidor de amilase, tendamistat e os vários peptídeos cíclicos relacionados com ele, são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.451.455. O inibidor de amilase AI-3688 e os vários polipeptídeos cíclicos relacionadas com ele são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.623.714. O inibidor de amilase, trestatina, consistindo em uma mistura de
10 trestatina A, trestatina B e trestatina C e os vários aminoaçúcares contendo trealose relacionados com ele são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.273.765.

Compostos anti-diabéticos adicionais, que podem ser utilizados como o segundo agente em combinação com um composto da presente invenção, incluem, por exemplo, o seguinte: biguanidas (por exemplo, metfor-
15 mina), secretagogos de insulina (por exemplo, sulfoniluréias e glinídes), glitazones, agonistas de non-glitazona PPAR γ , agonistas de PPAR β , inibidores de DPP-IV, inibidores de PDE5, inibidores de GSK-3, antagonistas de glucagon, inibidores de f-1.6-BPase (Metabasis/Sankyo), GLP-1/análogos (AC
20 2993, também conhecido como exendina-4), insulina e miméticos de insulina (Merck natural products). Outros exemplos incluem inibidores de PKC- β e rompedores de AGE.

Os compostos da presente invenção pode ser utilizado em combinação com agentes anti-obesidade. Qualquer agente anti-obesidade pode
25 ser utilizado como o segundo agente em tais combinações e exemplos são fornecidos aqui. Tal atividade anti-obesidade é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão conhecido na técnica.

Agentes anti-obesidade adequados incluem fenilpropanolamina,
30 efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas de receptor β_3 adrenérgico, inibidores de secreção de apolipoproteína-B / proteína de transferência de triglicerídeo microssômico (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de

colecistocinina-A (CCK-A), inibidores de recaptção de monoamina (por exemplo, sibutramina), agenes simpatomiméticos, agentes serotoninérgicos, antagonistas de receptor canabinóide (CB-1) (por exemplo, rimonabant descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.624.941 (SR-141.716A), compostos de purina, tais como aqueles descritos na Publicação de Patente dos Estados Unidos No. 2004/0092520; compostos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina, tais como aqueles descritos no Pedido de Patente Não-Provisório dos Estados Unidos No.10/763105 depositado em 21 de janeiro de 2004; e compostos de pirazolila e imidazolila bicíclicas, tal como aqueles descritos no Pedido Provisório dos Estados Unidos No. 60/518280 depositado em 7 de novembro de 2003), agonistas de dopamina (por exemplo, bromocriptina), análogos de receptor de hormônio de estimulação de melanócito, agonistas de 5HT2c, antagonistas de hormônio de concentração de melanina, leptina (a proteína OB), análogos de leptina, agonistas de receptor de leptina, antagonistas de galanina, inibidores de lipase (por exemplo, tetraidrolipstatina, isto é, orlistat), agonistas de bombesina, agentes anoréticos (por exemplo, um agonista de bombesina), antagonistas de neuropeptídeo-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, desidroepiandrosteronas ou análogos destes, agonistas ou antagonistas de receptor de glucocorticóide, antagonistas de receptor de orexina, antagonistas de proteína de ligação de urocortina, agonistas de receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon, fatores neurotróficos ciliares (por exemplo, Axokine[®]), proteínas relacionadas com aguti humano (AGRP), antagonistas de receptor de grelina, antagonistas ou agonistas inversos de receptor de histamina 3, agonistas de receptor de neuro-medina U, e os similares.

Rimonabant (SR141716A também conhecido sob o nome comercial de Accomplia[®] disponibilizado por Sanofi-Synthelabo) pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.624.941. Outros antagonistas de CB-1 adequados incluem aqueles descritos no Patente dos Estados Unidos N^{os} 5.747.524, 6.432.984 e 6.518.264; Patente dos Estados Unidos Publication N^{os} US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855, e US2004/0214838; Pedido de Patente dos Estados Uni-

dos No. de Série 10/971599 depositado em 22 de Outubro de 2004; e Publicação de Patente PCT N^{os} WO 02/076949, WO 03/075660, WO04/048317, WO04/013120, e WO 04/012671.

Os inibidores de secreção de apolipoproteína-B / proteína de transferência
 5 de triglicerídeo microssômica (apo-B/MTP) preferidos para uso como agentes anti-obesidade são inibidores de MTP seletivos do intestino, tal como dirlotapida descrito na Patente dos Estados Unidos nº 6.720.351; 4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1.2.4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1.3-dioxolan-4-il)metóxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1.2.4-triazol-3(4H)-ona
 10 (R103757) descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 5.521.186 e 5.929.075; e implitapida (BAY 13-9952) descrito no Patente dos Estados Unidos nº 6.265.431. Como aqui utilizado, o termo "seletivo do intestino" significa que o inibidor de MTP tem uma maior exposição aos tecidos gastro-intestinais versus exposição sistêmica.

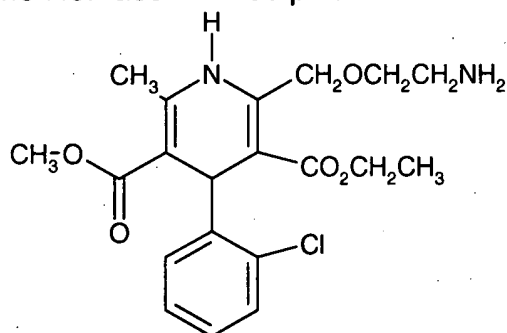
15 Qualquer tiromimético pode ser utilizado como o segundo agente em combinação com um composto da presente invenção. Tal atividade tiromimética é facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, Aterosclerose (1996) 126: 53-63). Uma variedade de agentes tiromiméticos são conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, aqueles descritos nas Patente dos Estados
 20 Unidos N^{os} 4.766.121; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468; e 5.569.674. Outros agentes anti-obesidade incluem sibutramina que pode ser preparada como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.929.629 e bromocriptina que pode ser preparada como descrito
 25 nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 3.752.814 e 3.752.888.

Os compostos da presente invenção podem também ser utilizados em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. Qualquer agente anti-hipertensivo pode ser utilizado como o segundo agente em tais combinações e exemplos são fornecidos aqui. Tal atividade anti-hipertensiva é
 30 facilmente determinada por aqueles versados na técnica de acordo com ensaios padrão (por exemplo, medições de pressão sanguínea).

Exemplos de produtos atualmente comercializados contendo

agentes anti-hipertensivos incluem bloqueadores de canal de cálcio, tal como Cardizem[®], Adalat[®], Calan[®], Cardene[®], Covera[®], Dilacor[®], DynaCirc[®], Procardia XL[®], Sular[®], Tiazac[®], Vascor[®], Verelan[®], Isoptin[®], Nimotop[®], Norvasc[®], e Plendil[®]; inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE),
 5 tal como Accupril[®], Altace[®], Captopril[®], Lotensin[®], Mavik[®], Monopril[®], Prini-
 vil[®], Univasc[®], Vasotec[®] e Zestril[®].

Anlodipina e Compostos de diidropiridina relacionados são descritos na Patente dos Estados Unidos nº 4.572.909, que é incorporada aqui por referência, como potentes agentes antiisquêmicos e anti-hipertensivos.
 10 Patente dos Estados Unidos No. 4.879.303, que é incorporada aqui por referência, descreve sal de benzenossulfonado anlodipina (também denominado besilato de anlodipina). Anlodipina e besilato de anlodipina são bloqueadores de canal de cálcio potentes e de longa duração. Como tais, anlodipina, besilato de anlodipina, maleato de anlodipina e outros sais de adição de ácido
 15 farmacêuticamente aceitáveis de anlodipina têm utilidade como agentes anti-hipertensivos e como agentes antiisquêmicos. Besilato de anlodipina é atualmente vendido como Norvasc[®]. Anlodipina tem a fórmula



Bloqueadores de canal de cálcio que se incluem no escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: bepridil, que pode ser
 20 preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.962.238 ou U.S. Reissue No. 30.577; clentiazem, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.567.175; diltiazem, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.562, fendilina, que
 25 pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.262.977; gallopamil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.261.859; mibefradil, que pode ser preparado como des-

crito na Patente dos Estados Unidos nº 4.808.605; prenilamina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.152.173; semotiadil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.786.635; terodilina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.371.014; verapamil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.261.859; aranipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.572.909; barnidipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.220.649; benidipina, que pode ser preparado como descrito na Publicação de Pedido de Patente Européia No. 106.275; cilnidipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.672.068; efonidipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos No.4.885.284; elgodipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.952.592; felodipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.264.611; isradipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.466.972; lacidipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.801.599; lercanidipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.705.797; manidipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.892.875; nicardipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.985.758; nifedipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.485.847; nilvadipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.338.322; nimodipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.799.934; nisoldipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.154.839; nitrendipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.799.934; cinarizina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 2.882.271; flunarizina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.773.939; lidoflazina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.267.104; lomerizina, que pode

ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.663.325; benciclano, que pode ser preparado como descrito na Patente Húngara No. 151.865; etafenona, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 1.265.758; e perhexilina, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 1.025.578. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

Inibidores de Enzima Conversora de Angiotensina (Inibidores de ACE) que se incluem no escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: alacepril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.248.883; benazepril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.410.520; captopril, que pode ser preparado como descrito nas Patentes dos Estados Unidos Nºs 4.046.889 e 4.105.776; ceronapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.452.790; delapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.385.051; enalapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.374.829; fosinopril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.37.201; imadapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.508.727; lisinopril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.555.502; moveltopril, que pode ser preparado como descrito na Patente Bélgica No. 893.553; perindopril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.508.729; quinapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.344.949; ramipril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.587.258; spirapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.470.972; temocapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.699.905; e trandolapril, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.933.361. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

Antagonistas de receptor de angiotensina-II (Antagonistas A-II)

que se incluem no escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: candesartan, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.196.444; eprosartan, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.185.351; irbesartan, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.270.317; losartan, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.138.069; e valsartan, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.399.578. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

10 Bloqueadores de receptor beta-adrenérgico (beta- ou β -bloqueadores) que se incluem no escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: acebutolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.857.952; alprenolol, que pode ser preparado como descrito na Néterlands Patent Application No. 6.605.692; amosulol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.217.305; arotinolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.932.400; atenolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.663.607 ou 3.836.671; befunolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.853.923; betaxolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.252.984; bevantolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.857.981; bisoprolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.171.370; bopindolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.340.541; bucumolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.663.570; bufetolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.723.476; bufuralol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.929.836; bunitrolol, que pode ser preparado como descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 3.940.489 e 3.961.071; buprandolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.309.406; cloridrato de butiridina, que pode ser preparado como descrito na Patente Fran-

cesa No. 1.390.056; butofilolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.252.825; carazolol, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 2.240.599; carteolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.910.924; carvedilol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.503.067; celiprolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.034.009; cetamolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.059.622; cloranolol, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 2.213.044; dilevalol, que pode ser preparado como descrito na Clifton e outro, Journal of Medicinal Chemistry, 1982, 25, 670; epanolol, que pode ser preparado como descrito no Pedido de Publicação de Patente Européia No. 41.491; indenolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.045.482; labetalol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.012.444; levobunolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.463.176; mepindolol, que pode ser preparado como descrito na Seeman e outro, Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 241; metipranolol, que pode ser preparado como descrito no Pedido de Patente Tcheco-Eslovaquiano No. 128.471; metoprolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.873.600; moprolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.501.769I; nadolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.935, 267; nadoxolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.819.702; nebivalol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.654.362; nipradilol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.394.382; oxprenolol, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 1.077.603; perbutolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.551.493; pindolol, que pode ser preparado como descrito nas Patentes Suíças N^{os} 469.002 e 472.404; practolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.408.387; pronetalol, que pode ser preparado como descrito na Patente

- Britânica No. 909.357; propranolol, que pode ser preparado como descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 3.37.628 e 3.520.919; sotalol, que pode ser preparado como descrito por Uloth e outro, Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9, 88; sufinalol, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 2.728.641; talindol, que pode ser preparado como descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 3.935.259 e 4.038.313; tertatolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.960.891; tilisolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 4.129.565; timolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.655.663; toliprolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.432.545; e xibenolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 4.018.824. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.
- 15 Bloqueadores de receptor alfa-adrenérgico (alfa- ou α -bloqueadores) que se incluem no escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: amosulalol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 4.217.307; arotinolol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.932.400; dapiprazol, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 4.252.721; doxazosin, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 4.188.390; fenspirida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.399.192; indoramin, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.527.761; labetolol; naftopidil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.997.666; nicergolina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.228.943; prazosin, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.511.836; tamsulosin, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 4.703.063; tolazolina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 2.161.938; trimazosin, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.669.968; e yohimbina, que po-

dem ser isolados de fontes naturais de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

O termo "vasodilator," onde aqui empregado, destina-se a incluir

5 vasodilatadores cerebrais, Vasodilatadores coronarianos e vasodilatadores periféricos. Vasodilatadores cerebrais dentro do escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: benciclano; cinarizina; citicolina, que podem ser isolados de fontes naturais como descrito no Kennedy e outro, Journal of the American Chemical Society, 1955, 77, 250 ou sintetizados

10 como descrito no Kennedy, Journal of Biological Chemistry, 1956, 222, 185; ciclandelato, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.663.597; ciclónico, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 1.910.481; dicloroacetato de diisopropilamina, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 862.248; eburnamoni-

15 na, que pode ser preparado como descrito na Hermann e outro, Journal of the American Chemical Society, 1979, 101, 1540; fasudil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.678.783; fenoxedil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.818.021; flunarizina, que pode ser preparado como descrito na Patente

20 dos Estados Unidos nº 3.773.939; ibudilast, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.850.941; ifenprodil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.509.164; lomerizina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.663.325; nafronil, que pode ser preparado como descrito na Pa-

25 tente dos Estados Unidos nº 3.34.096; nicametato, que pode ser preparado como descrito na Blicke e outro, Journal of the American Chemical Society, 1942, 64, 1722; nicergolina, que pode ser preparado como descrito acima; nimodipina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.799.934; papaverina, que pode ser preparado as revisado por

30 Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 1954, 17, 371; pentifilina, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 860.217; tinofedrina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº

3.563.997; vincamina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.770.724; vinpocetina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.035.750; e viquidila, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 2.500.444.

- 5 As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

Vasodilatadores coronarianos dentro do escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: amotrifeno, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.010.965; bendazol, que
10 pode ser preparado como descrito na J. Chem. Soc. 1958, 2426; hemissucinato de benfurodil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.355.463; benziodarona, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.012.042; cloracizina, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 740.932; cromonar,
15 que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.282.938; clobenfural, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 1.160.925; clonitrato, que pode ser preparado de propanodiol de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, veja *Annalen*, 1870, 155, 165; cloricromen, que pode ser pre-
20 parado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.452.811; dilazep, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.532.685; dipiridamol, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 807.826; droprenilamina, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 2.521.113; efloxato, que pode ser preparado como
25 descrito na Patente Britânica N^{os} 803.372 e 824.547; tetranitrato de eritritila, que pode ser preparado por nitração de eritritol de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica; etafenona, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 1.265.758; fendilina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.262.977;
30 floredil, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 2.020.464; ganglefeno, que pode ser preparado como descrito na Patente U.S.S.R. No. 115.905; hexestrol, que pode ser preparado como descrito na

Patente dos Estados Unidos nº 2.357.985; hexobendina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.267.103; tosilato de itramina, que pode ser preparado como descrito na Patente Sueca No. 168.308; *khellin*, que pode ser preparado como descrito na Baxter e outro, 5 Journal of the Chemical Society, 1949, S 30; lidoflazina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.267.104; manitol hexanittrato, que pode ser preparado pela nitração de manitol de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica; medibazina, que 10 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que pode ser preparado pela nitração de pentaeritritol de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica; pentritinol, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 638.422-3; perhexilina, que pode ser preparado como descrito acima; pimefilina, que pode ser preparado como descrito 15 na Patente dos Estados Unidos nº 3.350.400; prenilamina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.152.173; nitrato de propatil, que pode ser preparado como descrito na Patente Francesa No. 1,103.113; trapidil, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã Oriental No. 55.956; tricromil, que pode ser preparado como descrito 20 na Patente dos Estados Unidos nº 2.769.015; trimetazidina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.262.852; fosfato de trolnitrato, que pode ser preparado por nitração de trietanolamina seguido por precipitação com ácido fosfórico de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica; visnadina, que pode ser preparado 25 como descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 2.816.118 e 2.980.699. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

Vasodilatadores periféricos dentro do escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: nicotinato de alumínio, que pode ser 30 preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 2.970.082; bamestan, que pode ser preparado como descrito na Corrigan e outro, Journal of the American Chemical Society, 1945, 67, 1894; benciclano, que pode ser

preparado como descrito acima; betahistina, que pode ser preparado como descrito na Walter e outro; *Journal of the American Chemical Society*, 1941, 63, 2771; bradiginina, que pode ser preparado como descrito na Hamburg e outro, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1958, 76, 252; brovincamina, que pode ser

5 preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.146.643; bufenioda, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.542.870; buflomedil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.895.030; butalamina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.38.899; cetiedil, que po-

10 de ser preparado como descrito nas Patentes Francesas N^{os} 1.460.571; ciclónico, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 1.910.481; cinepazida, que pode ser preparado como descrito na Patente Bélgica No. 730.345; cinarizina, que pode ser preparado como descrito acima; cyclandelate, que pode ser preparado como descrito acima; dicloroacetato de diisopropilamina, que pode ser preparado como descrito acima; ele-

15 doisina, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 984.810; fenoxedil, que pode ser preparado como descrito acima; flunarizina, que pode ser preparado como descrito acima; heprónico, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.384.642; ifen-

20 prodil, que pode ser preparado como descrito acima; iloprost, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.692.464; inositol niacinate, que pode ser preparado como descrito por Badgett e outro, *Journal of the American Chemical Society*, 1947, 69, 2907; isoxsuprina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº

25 3.056.836; calidina, que pode ser preparado como descrito na *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1961, 6, 210; calicreína, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 1,102.973; moxisilita, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 905.738; nafronil, que pode ser preparado como descrito acima; nicametato, que pode ser preparado como descrito

30 to acima; nicergolina, que pode ser preparado como descrito acima; nicofurano, que pode ser preparado como descrito na Patente Suíça No. 366.523; nilidrina, que pode ser preparado como descrito nas Patentes dos

Estados Unidos N^{os} 2.661.372 e 2.661.373; pentifillina, que pode ser preparado como descrito acima; pentoxifillina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.422.107; piribedil, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.299.067; prostaglandina E₁, que pode ser preparado por qualquer dos métodos referenciados no Merck Index, Vigésima Edição, Budaveri, Ed., New Jersey, 1996, p. 1353; suloctidila, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 2.34.404; tolazolina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 2.161.938; e niacinato de xantinol, que pode ser preparado como descrito na Patente Alemã No. 1,102.750 ou Korbonits e outro, Acta. Pharm. Hung., 1968, 38, 98. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

O termo "diurético," dentro do escopo desta invenção, destina-se a incluir diurético de derivados de benzotiadiazina, diurético organomercúricos, diurético purinas, diurético steroids, diurético de derivados de sulfonamida, diurético uracilas e outros diuréticos tal como amanozina, que pode ser preparado como descrito na Patente Austríaca No. 168.063; amilorida, que pode ser preparado como descrito na Patente Bélgica No. 639.386; arbutina, que pode ser preparado como descrito por Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; clorazanila, que pode ser preparado como descrito na Patente Austríaca No. 168.063; ácido etacrínico, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.255.241; etozolina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.072.653; hidracarbazina, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 856.409; isossorbida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.160.641; manitol; metocalcona, que pode ser preparado como descrito por Freudenberg e outro, Ber., 1957, 90, 957; muzolimina, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 4.018.890; perhexilina, que pode ser preparado como descrito acima; ticrinafeno, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.758.506; trianterenoque pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos n^o 3.081.230; e uréia. As descrições de todas

as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

Diurético de derivados de benzotiadiazina dentro do escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: altiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 902.658; bendroflumetiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.265.573; benztiiazida, McManus e outro, 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, Setembro de 1959), **RESUMO** : of papers, pp 13-O; benzilhidroclorotiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.108.097; butiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica N^{os} 861.367 e 885.078; clorotiazida, que pode ser preparado como descrito nas Patentes dos Estados Unidos N^{os} 2.809.194 e 2.937.169; clortalidona, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.055.904; ciclopentiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente Bélgica No. 587.225; ciclotiazida, que pode ser preparado como descrito por Whitehead e outro, Journal of Organic Chemistry, 1961, 26, 2814; epitiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.009.911; etiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 861.367; fenquizona, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.870.720; indapamida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.565.911; hidroclorotiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.164.588; hidroflumetiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.254.076; meticlotiazida, que pode ser preparado como descrito por Close e outro, Journal of the American Chemical Society, 1960, 82, 1132; meticrano, que pode ser preparado como descrito nas Patentes Francesas N^{os} M2790 e 1.365.504; metolazona, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.360.518; paraflutizida, que pode ser preparado como descrito na Patente Bélgica No. 620.829; politiazida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.009.911; quinetazona, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 2.976.289; teclotiazida, que pode ser preparado como descrito por Close e outro, Journal of the

American Chemical Society, 1960, 82, 1132; e triclormetiazida, que pode ser preparado como descrito em deStevens e outro, *Experientia*, 1960, 16, 113. As descrições de todas as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por referência.

5 Diurético de derivados de sulfonamida dentro do escopo desta invenção incluem, porém não estão limitados a: acetazolamida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 2.980.679; am-
busida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Uni-
dos nº 3.188.329; azosemida, que pode ser preparado como descrito na Pa-
10 tente dos Estados Unidos nº 3.665.002; bumetanida, que pode ser prepara-
do como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.634.583; butazolami-
da, que pode ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 769.757;
cloraminofenamida, que pode ser preparado como descrito nas Patentes dos
Estados Unidos N^{os} 2.809.194, 2.965.655 e 2.965.656; clofenamida, que po-
15 de ser preparado como descrito por Olivier, *Rec. Trav. Chim.*, 1918, 37, 307;
clopamida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados
Unidos nº 3.459.756; clorexolone, que pode ser preparado como descrito na
Patente dos Estados Unidos nº 3.183.243; disulfamida, que pode ser prepa-
rado como descrito na Patente Britânica No. 851.287; etoxolamida, que pode
20 ser preparado como descrito na Patente Britânica No. 795.174; furosemida,
que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº
3.058.882; mefrusida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos
Estados Unidos nº 3.356.692; metazolamida, que pode ser preparado como
descrito na Patente dos Estados Unidos nº 2.783.241; piretanida, que pode
25 ser preparado como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.010.273;
torasemida, que pode ser preparado como descrito na Patente dos Estados
Unidos nº 4.018.929; tripamida, que pode ser preparado como descrito na
Patente Japonesa No. 73 05.585; e xipamida, que pode ser preparado como
descrito na Patente dos Estados Unidos nº 3.567.777. As descrições de to-
30 das as tais Patentes dos Estados Unidos estão incorporadas aqui por refe-
rência.

Osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, caracterizada

por baixa massa óssea e deterioração de tecido ósseo, com um consequente aumento em fragilidade óssea e suscetibilidade à fratura. Nos Estados Unidos, a condição afeta mais do que 25 milhões de pessoas e causa mais do que 1,3 milhões de fraturas todo ano, incluindo 500.000 fraturas de espinha dorsal, 250.000 de quadril e 240.000 de pulso anualmente. As fraturas de quadril são as de consequência mais séria de osteoporose, com 5 a 20% de pacientes morrendo em um ano, e acima de 50% de sobreviventes ficando incapacitados.

Os idosos estão em maior risco de osteoporose, e o problema é portanto prognosticado aumentar significativamente com o envelhecimento da população. A incidência de fratura mundialmente é prognosticada aumentar três vezes durante os próximos 60 anos, e um estudo estimou que existirão 4,5 milhões de fraturas de quadril mundialmente em 2050.

As mulheres estão em maior risco de osteoporose do que os homens. As mulheres experimentam uma aceleração pronunciada de perda óssea durante os cinco anos que se seguem à menopausa. Outros fatores que aumentam o risco incluem fumo, abuso de álcool, um estilo de vida sedentário e baixa ingestão de cálcio.

Aqueles versados na técnica reconhecerão que agentes anti-reabsortivos (for Exemplo progestinas, polifosfonatos, bisfosfonato(s), agonistas/antagonistas de estrogênio, estrogênio, combinações de estrogênio/progestina, Premarin®, estrona, estriol ou 17 α - ou 17 β -ethynil estradiol) pode ser usado em conjunto com os compostos da presente invenção.

Progestinas exemplares são disponibilizadas de fontes comerciais e incluem: afetofenida dealgestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clo-gestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogesterona, etinerona, diacetato deetinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodeno, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogesteron, caproato de hidroxiprogesteron, levonorgestrel, lynestrenol, medrogestone, medroxiprogesteron acetato, melengestrol acetato, mdiaacetato de etinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, no-

retinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestrona, e tigestol.

Progestinas preferidas são medroxiprogestrona, noretindrona e noretinodrel.

- 5 Polifosfonatos de inibição de reabsorção óssea exemplar incluem polifosfonatos do tipo descrito na Patente dos Estados Unidos 3.683.080, a descrição da qual é incorporada aqui por referência. Polifosfonatos preferidos são difosfonatos geminais (também referidos como bis-fosfonatos). Dis-
 10 sódio de tiludronato é um polifosfonato especialmente preferido. Ácido ibandrônico é um polifosfonato especialmente preferido. Alendronato e Resin-
 dronato são polifosfonatos especialmente preferidos. Ácido zoledrônico é um polifosfonato especialmente preferido. Outros polifosfonatos preferidos são ácido 6-amino-1-hidróxi-hexilideno-bisfosfônico e ácido 1-hidróxi-
 3(metilpentilamino)-propilideno-bisfosfônico. Os polifosfonatos podem ser
 15 administrados na forma do ácido, ou de um sal demetal de álcali solúvel ou sal de metal alcalino terroso. Ésteres hidrolizáveis dos polifosfonatos são igualmente incluídos. Exemplos específicos incluem ácido etano-1-hidróxi-
 1,1-difosfônico, ácido metano difosfônico, ácido pentano-1-hidróxi-1.1-
 difosfônico, ácido metano dicloro difosfônico, ácido metano hidroxi difosfôni-
 20 co, ácido etano-1-amino-1,1-difosfônico, ácido etano-2-amino-1.1-
 difosfônico, ácido propano-3-amino-1-hidróxi-1,1-difosfônico, ácido propano-
 N,N-dimetil-3-amino-1-hidróxi-1.1-difosfônico, ácido propano-3.3-dimetil-3-
 amino-1-hidróxi-1.1-difosfônico, ácido fenil amino metano difosfônico, ácido
 N,N-dimetilamino metano difosfônico, ácido N(2-hidroxietil) amino metano
 25 difosfônico, ácido butano-4-amino-1-hidróxi-1.1-difosfônico, ácido pentano-5-
 amino-1-hidróxi-1.1-difosfônico, ácido hexano-6-amino-1-hidróxi-1.1-
 difosfônico e ésteres farmacologicamente aceitáveis e sais destes.

- Em particular, os compostos desta invenção podem ser combi-
 nados com um agonista/antagonista de estrogênio mamífero. Qualquer ago-
 30 nista/antagonista de estrogênio pode ser utilizado no aspecto de combinação desta invenção. O termo agonista/antagonista de estrogênio refere-se aos compostos que se ligam com o receptor de estrogênio, inibem a renovação

óssea e/ou impedem a perda óssea. Em particular, agonistas de estrogênio são aqui definidos como compostos químicos capazes de ligar-se aos sítios receptores de estrogênio em tecido mamífero, e imitar as ações de estrogênio em um ou mais tecidos. Antagonistas de estrogênio são aqui definidos

5 como compostos químicos capazes de ligar-se aos sítios de receptor de estrogênio em tecido mamífero, e e bloquear as ações de estrogênio em um ou mais tecidos. Tais atividades são facilmente determinadas por aqueles versados na técnica de ensaios padrão incluindo ensaios de ligação de receptor de estrogênio, métodos histomorfométricos e densitômetro de osso padrão, e

10 Eriksen E.F. e outro, Bone Histomorfometry, Raven Press, Nova Iorque, 1994, páginas 1-74; Grier S.J. e outro, The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, , Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W. e Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry em Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., Londres 1994, páginas 1-

15 296). Uma variedade destes compostos é descrita e referenciada abaixo.

Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o ácido 3-(4-(1,2-difenil-but-1-enil)-fenil)-acrílico, que é descrito por Willson e outro, Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911.

Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o tamoxifeno: (etanamina.2-(-4-(1,2-difenil-1-butenil)fenóxi)-N,N-dimetila, (Z)-2-, 2-hidróxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1)) e compostos relacionados que são

20 descritos na Patente dos Estados Unidos 4.536.516, a descrição da qual é incorporada aqui por referência.

Outro composto relacionado é o 4-hidróxi tamoxifeno, que é

25 descrito pela Patente dos Estados Unidos 4.623.660, a descrição da qual é incorporada aqui por referência.

Um agonista/antagonista de estrogênio preferido é o raloxifeno: (metanona, (6-hidróxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tíen-3-il)(4-(2-(1-piperidinil)etóxi)fenil)-cloridrato) que é descrito pela Patente dos Estados Unidos

30 4.418.068, a descrição da qual é incorporada aqui por referência.

Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o toremifeno: (etanamina, 2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenóxi)-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-

hidróxi-1.2.3-propanotricarboxilato (1:1) que é descrito pela Patente dos Estados Unidos 4.996.225, a descrição da qual é incorporada aqui por referência.

5 Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o centcro-
mano: 1-(2-((4-(-metóxi-2.2, dimetil-3-fenil-chroman-4-il)-fenóxi)-etil)-pirrolidi-
na, que é descrito pela Patente dos Estados Unidos 3.822.287, a descrição
da qual é incorporada aqui por referência. Também preferido é o levormelo-
xifeno.

10 Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o idoxifeno:
(E)-1-(2-(4-(1-(4-iodo-fenil)-2-fenil-but-1-enil)-fenóxi)-etil)-pirrolidinona, que é
descrito pela Patente dos Estados Unidos 4.839.155, a descrição da qual é
incorporada aqui por referência.

15 Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o 2-(4-
metóxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-fenóxi]- benzo[b]tiofen-6-ol que é
descrito pela Patente dos Estados Unidos nº 5.488.058, a descrição da qual
é incorporada aqui por referência.

20 Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o 6-(4-
hidróxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-benzil)-naftalen-2-ol, que é descrito
pela Patente dos Estados Unidos 5.484.795, a descrição da qual é incorpo-
rada aqui por referência.

Outro agonista/antagonista de estrogênio preferido é o (4-(2-(2-
aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etóxi)-fenil)-(6-hidróxi-2-(4-hidróxi-fenil)-
benzo[b]tiofen-3-il)-metanona que é descrito, juntamente com métodos de
preparação, na Publicação PCT nº WO 95/10513 designada por Pfizer Inc.

25 Outros agonista/antagonistas de estrogênio preferidos incluem
os compostos, TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) e aroxifeno.

Outros agonistas/antagonistas de estrogênio preferidos incluem
compostos como descrito em comumente designada Patente dos Estados
Unidos 5.552.412, a descrição da qual é incorporada aqui por referência. Os
30 compostos especialmente preferidos descritos aqui são :

cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-fenil)-5,6,7,8-te-
traidro-naftaleno-2-ol;

(-)-*cis*-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-2-ol (também conhecido como lasofoxifeno);

cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-2-ol;

5 *cis*-1-(6'-pirrolodinoetóxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina;

10 *cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etóxi)-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-naftaleno-2-ol; e

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidróxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolina.

Outros agonistas/antagonistas de estrogênio são descritos na Patente dos Estados Unidos 4.133.814 (a descrição da qual é incorporada aqui por referência). Patente dos Estados Unidos 4.133.814 descreve derivados de 2-fenil-3-aroil-benzotiofeno e 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno-1-óxido.

Outros agentes anti-osteoporose, que podem ser utilizados como o segundo agente em combinação com um composto da presente invenção, incluem, por exemplo, o seguinte: hormônio paratireóide (PTH) (um agente anabólico de osso); secretagogo de hormônio paratireóide (PTH) (Veja, por exemplo, Patente dos Estados Unidos nº 6.132.774), particularmente antagonistas de receptor de cálcio; calcitonina; e vitamina D e análogos de vitamina D.

Qualquer modulador de receptor de androgênio seletivo (SARM) pode ser utilizado em combinação com um composto da presente invenção. Um modulador de receptor de androgênio seletivo (SARM) é um composto que possui atividade androgênica e que exerce efeitos seletivos de tecido. Os compostos SARM podem funcionar como agonistas de receptor de androgênio, agonistas parciais, antagonistas parciais ou antagonistas. Exemplos de SARMS adequados incluem compostos tais como acetato de ciproterona, clormadinona, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, espirolactona, derivados de 4-(trifluorometil)-2(1H)-pirrolidino[3.2-g] quinoli-

na, derivados de 1,2-diidropiridino [5.6-g]quinolina e piperidino[3.2-g]quinolinona.

Cipterona, também conhecido como (1b.2b)-6-cloro-1,2-diidro-17-hidróxi-3'H-ciclopropa[1.2]pregna-1,4,6-trieno-3,20-diona é descrita na Patente dos Estados Unidos 3.234.093. Clormadinona, também conhecido como 17-(acetilóxi)-6-cloropregna-4,6-dieno-3,20-diona, em sua forma de acetato, age como um anti-androgênio e é descrita na Patente dos Estados Unidos 3.485.852. Nilutamida, também conhecido como 5.5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2.4-imidazolidinediona e pelo nome comercial Nilandron® é descrita na Patente dos Estados Unidos 4.097.578. Flutamida, também conhecido como 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] propanamida e o nome comercial Eulexin® é descrita na Patente dos Estados Unidos 3.847.988. Bicalutamida, também conhecido como 4'-ciano-a',a',a'-trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidróxi-2-metilpropiono-m-toluidida e o nome comercial Casodex® é descrita na EP-100172. Os enantiômeros de biclutamida são descritos por Tucker e Chesterton, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 885-887. Hidroxiflutamida, um conhecido antagonista de receptor de androgênio na maioria dos tecidos, tem sido sugerido funcionar como um SARM para efeito sobre a produção de IL-6 por osteoblastos como descrito na Hofbauer e outro, *J. Bone Miner. Res.* 1999, 14, 1330-1337. SARMS adicionais foram descritos na Patente dos Estados Unidos 6.017.924; WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, WO 02/00617, WO 02/16310, Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos No. US 2002/0099096, Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos No. US 2003/0022868, WO 03/011302 e WO 03/011824. Todas as referências acima são pelo presente incorporadas aqui por referência.

Os materiais de partida e reagentes para os compostos acima descritos, são também facilmente disponíveis e podem ser facilmente sintetizados por aqueles versados na técnica utilizando métodos convencionais de síntese orgânica. Por exemplo, muitos dos compostos utilizados aqui, são relacionados com, ou são derivados dos compostos em que existe um grande interesse científico e necessidade comercial, e conseqüentemente, mui-

tos tais compostos são comercialmente disponíveis ou são reportados na literatura ou são facilmente preparados de outras substâncias comumente disponíveis por métodos que são reportados na literatura.

Alguns dos compostos desta invenção ou intermediários em sua síntese têm átomos de carbono assimétricos e, portanto, são enantiômeros ou diastereômeros. Misturas diastereoméricas podem ser separadas em seus diastereômeros individuais com base em suas diferenças químicas físicas por métodos conhecidos per se, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fracional. Enantiômeros podem ser separados por exemplo, por métodos HPLC quirais ou Convertendo a mistura enantiomérica em uma mistura diastereomérica por reação com um composto opticamente ativo apropriado (por exemplo, álcool), separando os diastereômeros e convertendo (por exemplo, hidrolizando) os diastereômeros individuais para os enantiômeros puros correspondentes. Além disso, uma mistura enantiomérica dos compostos ou um intermediário em sua síntese que contém uma porção ácida ou básica pode ser separada em seus correspondentes enantiômeros puros formando um sal diastereômico com uma base ou ácido quiral opticamente puro (por exemplo, 1-fenil-etil amina, tartarato de dibenzila ou ácido tartárico) e separando os diastereômeros por cristalização fracional seguido por neutralização para romper o sal, desse modo fornecendo os correspondentes enantiômeros puros. Todos os tais isômeros, incluindo diastereômeros, enantiômeros e mixtures destes são considerados como parte desta invenção for all dos compostos da presente invenção, incluindo os compostos da presente invenção. Além disso, alguns dos compostos desta invenção são atropisômeros (por exemplo, biarilas substituídas) e são considerados como parte desta invenção .

Mais especificamente, os compostos desta invenção pode podem ser obtidos em forma enantiomericamente enriquecida por resolução do racemato do composto final ou um intermediário em sua síntese, empregando cromatografia (preferivelmente cromatografia líquida de alta pressão [HPLC]) ou uma resina assimétrica (preferivelmente Chiralcel® AD ou OD (obtido de Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania)) com uma fase móvel con-

sistindo em um hidrocarboneto (preferivelmente heptano ou hexano) contendo entre 0 e 50% isopropanol (preferivelmente entre 2 e 20 %) e entre 0 e 5% de uma alquil amina (preferivelmente 0,1% de dietilamina). Concentração do produto contendo frações fornece os materiais desejados.

- 5 Some dos compostos desta invenção são acídicos e eles formam um sal com um cátion farmaceuticamente aceitável. Alguns dos compostos desta invenção são básicos e eles formam um sal com um ânion farmaceuticamente aceitável. Todos os tais sais incluem-se no escopo desta invenção e eles podem ser preparados por métodos convencionais tal como
- 10 combinando as entidades acídicas e básicas, geralmente em uma relação estequiométrica, em um meio aquoso, não-aquoso ou parcialmente aquoso, como apropriado. Os sais são recuperados ou por filtração, por precipitação com um não-solvente seguido por filtração, por evaporação do solvente ou, no caso de soluções aquosas, por liofilização, como apropriado. Os compos-
- 15 tos podem ser obtidos em forma cristalina por dissolução em um solvente(s) apropriado(s) tal como etanol, hexanos ou misturas de água/etanol.

Além disso, quando os compostos desta invenção formam hidratos ou solvatos, eles incluem-se também no escopo da invenção.

- Os compostos desta invenção, seus pró-fármacos e os sais de
- 20 tais compostos e pró-fármacos são todos adaptados ao uso terapêutico como agentes que inibem a atividade de proteína de transferência de éster de colesterol em mamíferos, particularmente humanos. Desse modo, os compostos desta invenção elevam o colesterol HDL de plasma, seus componentes associados, e as funções realizadas por eles em mamíferos, particular-
- 25 mente humanos. Em virtude de sua atividade, Estes agents também reduce plasma levels of triglicerídeos, VLDL colesterol, Apo-B, colesterol LDL e seus componentes associados em mamíferos, particularmente humanos. Além disso, estes compostos são úteis na equalização de Colesterol LDL e colesterol HDL. Portanto, estes compostos são úteis para o tratamento e correção
- 30 das várias dislipidemias observadas estarem associadas com o desenvolvimento e incidência de aterosclerose e doença cardiovascular, incluindo doença arterial coronariana, doença cardíaca coronariana, doença vascular

coronariana, doença vascular periférica, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipercolesterolemia familiar, baixo HDL e componentes associados, LDL elevado e componentes associados, Lp(a) elevado, LDL denso pequeno elevado, VLDL elevado e
 5 componentes associados e lipemia pós-prandial.

Além disso, a introdução de um gene CETP funcional em um animal com ausência de CETP (mouse) resulta em níveis de HDL reduzidos (Agellon, L.B., e outro: *J. Biol. Chem.* (1991) 266: 10796-10801.) e suscetibilidade aumentada à aterosclerose. (Marotti, K.R., e outro: *Nature* (1993) 364:
 10 73-75.). Além disso, a inibição de atividade de CETP com um anticorpo inibitório eleva o colesterol HDL em *hamster* (Evans, G.F., e outro: *J. of Lipid Research* (1994) 35: 1634-1645.) e Rabbit (Whitlock, M.E., e outro: *J. Clin. Invest.* (1989) 84: 129-137). A supressão de CETP de plasma aumentada por injeção intravenosa com oligodeoxinucleotídeos anti-sentido contra mR-
 15 NA de CETP reduziu a aterosclerose em coelhos alimentados com colesterol (Sugano, M., e outro: *J. of Biol. Chem.* (1998) 273: 5033-5036.) De modo importante, indivíduos humanos deficientes em CETP de plasma, devido a uma mutação genética possuem níveis de Colesterol HDL de plasma notavelmente elevados e apolipoproteína A-I, o maior componente de apoproteína de HDL. Além disso, a maioria demonstra colesterol LDL de plasma e apolipoproteína B notavelmente diminuídos (o maior componente de apolipoproteína de LDL. (Inazu, A., Brown, M.L., Hesler, C.B., e outro: *N. Engl. J. Med.* (1990) 323: 1234-1238.)

Devido à correlação negativa entre os níveis de colesterol HDL e
 25 lipoproteínas associadas com HDL, e a correlação positiva entre triglicerídeos, colesterol LDL, e suas apolipoproteínas associadas em sangue com o desenvolvimento de doença cardiovascular, vascular cerebral e vascular periférica, os compostos desta invenção, seus pró-fármacos e os sais de tais compostos e pró-fármacos, em virtude de sua ação farmacológica, são úteis
 30 para a prevenção, interrupção e/ou regressão de aterosclerose e seus estados de doença associados. Estes incluem distúrbios cardiovasculares (por exemplo, angina, isquemia, isquemia cardíaca e infarto do miocárdio), com-

plicações devido às terapias de doença cardiovascular (por exemplo, angioplastia de dano de reperfusão e restenose), hipertensão, risco cardiovascular elevado associado com hipertensão, acidente vascular cerebral, aterosclerose associada com transplante de órgão, doença cerebrovascular, disfunção cognitiva (incluindo, porém não limitada a, demência secundária à aterosclerose, ataques isquêmicos cerebrais transitórios, neurodegeneração, deficiência neuronal, e início retardado ou prosseguimento de Doença de Alzheimer), níveis elevados de tensão oxidativa, níveis elevados de Proteína C-Reativa, Síndrome metabólica e níveis elevados de HbA1C.

10 Por causa dos efeitos benéficos amplamente associados com níveis de HDL elevados, um agente que inibe a atividade de CETP em humanos, em virtude de sua capacidade de aumentar o HDL, também fornece avenidas valiosas para terapia em diversas outras áreas de doença também.

Desse modo, devido à capacidade dos compostos desta invenção, seus pró-fármacos e os sais de tais compostos e pró-fármacos para 15 alterar a composição de lipoproteína por meio da inibição de transferência de éster de colesterol, eles são de uso no tratamento de complicações associadas com diabetes, anormalidades de lipoproteína associadas com diabetes e disfunção sexual associada com diabetes e doença vascular. Hiperlipidemia 20 está presente na maioria dos indivíduos com diabetes melito (Howard, B.V. 1987. J. Lipid Res. 28, 613). Mesmo na presença de níveis de lipídeo normais, indivíduos diabéticos experimentam um risco maior de doença cardiovascular (Kannel, W.B. e McGee, D.L. 1979. Diabetes Care 2, 120). A transferência de éster de colesterol mediada por CETP é conhecida ser anormalmente aumentada tanto em diabetes dependente de insulina (Bagdade, 25 J.D., Subbaiah, P.V. e Ritter, M.C. 1991. Eur. J. Clin. Invest. 21, 161) e não dependente de insulina (Bagdade, J.D., Ritter, M.C., Lane, J. e Subbaiah. 1993. Aterosclerose 104, 69). Foi sugerido que o aumento anormal em transferência de colesterol resulta em alterações em composição de lipoproteína, 30 particularmente para VLDL e LDL, que são mais aterogênicos (Bagdade, J.D., Wagner, J.D., Rudel, L.L., e Clarkson, T.B. 1995. J. Lipid Res. 36, 759). Essas alterações não seriam necessariamente observadas durante avalia-

ção de lipídeo de rotina. Desse modo a presente invenção será útil na redução do risco de complicações vasculares como um resultado da condição diabética.

Os agentes descritos são úteis no tratamento de obesidade e risco cardiovascular elevado associado com obesidade. Tanto em humanos (Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Ailhaud, G. e McPherson, R., 1995. *Journal of Lipid Research*. 36 (12):2552-61) quanto primatas não humanos (Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R. e Rudel, L., 1991. *Journal of Clinical Investigation*. 87 (5):1559-66) mRNA para CETP é expresso em níveis elevados em tecido adiposo. A mensagem de adipose aumenta com alimentação gordurosa (Martin, L. J., Connelly, P. W., Nancoo, D., Wood, N., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A. R., Marcel, Y. L. e McPherson, R., 1993. *Journal of Lipid Research*. 34 (3):437-46), e é translada para dentro de proteína de transferência funcional e através de secreção contribui significativamente para níveis de CETP de plasma. Em adipócitos humanos a carga de colesterol é fornecida por LDL e HDL de plasma (Fong, B. S., e Angel, A., 1989. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1004 (1):53-60). A captação de éster de colesterol de HDL é dependente em grande parte de CETP (Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R. e McPherson, R., 1997. *Journal of Biological Chemistry*. 272 (38):23572-7). Esta capacidade de CETP para estimular a captação de colesterol de HDL, acoplada com a ligação realçada de HDL aos adipócitos em indivíduos obesos (Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rotstein, L., e Angel, A., 1989. *International Journal of Obesidade*. 13 (5):699-709), sugere um papel para CETP, não apenas na geração do fenótipo de baixo HDL para estes indivíduos, porém no desenvolvimento da própria obesidade promovendo o acúmulo de colesterol. Inibidores de atividade de CETP que bloqueiam este processo portanto, servem como adjuvantes úteis para terapia dietética para resultar em redução de peso.

Inibidores de CETP são úteis no tratamento de inflamação devido à Sepsis Gram-negativa e choque séptico. Por exemplo, a toxicidade sistêmica de Sepsis Gram-negativa é em grande parte devido à endotoxina, um

lipopolissacarídeo (LPS) liberada da superfície externa das bactérias, que causa uma resposta inflamatória extensiva. O lipopolissacarídeo pode formar complexos com lipoproteínas (Ulevitch, R.J., Johnston, A.R., e Weinstein, D.B., 1981. J. Clin. Invest. 67, 827-37). Estudos *in vitro* demonstraram que a

5 ligação de LPS to HDL reduz substancialmente a produção e liberação de mediadores de inflamação (Ulevitch, R.J., Johhston, A.R., 1978. J. Clin. Invest. 62, 1313-24). Estudos *in vivo* mostram que camundongos transgênicos expressando apo-AI humano e níveis de HDL elevados são protegidos de choque séptico (Levine, D.M., Parker, T.S., Donnelly, T.M., Walsh, A.M., e

10 Rubin, A.L. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). De modo importante, a administração de HDL reconstituído a humanos desafiados com endotoxina resultou em uma resposta inflamatória diminuída (Pajkrt, D., Doran, J.E., Koster, F., Lerch, P.G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J.W., e van De-

15 venter, S.J.H. 1996. J. Exp. Med. 184, 1601-08). Os inibidores de CETP, em virtude do fato de que eles elevam os níveis de HDL, atenuam o desenvolvimento de inflamação e choque séptico. Estes compostos também seriam úteis no tratamento de endotoxemia, doenças autoimunes e outras indicações de doença sistêmica, rejeição ao transplante de órgão ou tecido e câncer.

20 A utilidade dos compostos da invenção, seus pró-fármacos e os sais de tais compostos e pró-fármacos como agentes médicos no tratamento das doenças/condições acima descritas em mamíferos (por exemplo, humanos, masculinos ou femininos) é demonstrada pela atividade dos compostos desta invenção em ensaios convencionais e o ensaio *in vitro* descrito abaixo.

25 O ensaio *in vivo* (com modificações apropriadas dentro da experiência na técnica) pode ser utilizado para determinar a atividade de outros agentes de controle de lipídeo ou triglicerídeo bem como os compostos desta invenção. Tais ensaios também fornecem um recurso pelo qual as atividades dos compostos desta invenção, seus pró-fármacos e os sais de tais compostos e

30 pró-fármacos (ou os outros agentes descritos aqui) podem ser comparados um ao outro e com as atividades de outros compostos conhecidos. Os resultados destas comparações são úteis para determinar os níveis de dosagem

em mamíferos, incluindo humanos, para o tratamento de tais doenças.

Os seguintes protocolos podem de fato ser variados por aqueles versados na técnica.

A atividade hiperalfacolesterolêmica dos compostos pode ser determinada por avaliação do efeito destes compostos sobre a ação de proteína de transferência de éster de colessterila avaliando-se a relação de transferência relativa de lipídeos radiorrotulados entre frações de lipoproteína, essencialmente como previamente descrito por Morton em J. Biol. Chem. 256, 11992, 1981 e por Dias em Clin. Chem. 34, 2322, 1988.

10 ENSAIO *in vitro* DE CETP

O seguinte é uma breve descrição de ensaios de transferência de éster de colessterila em 97% (total) ou plasma humano diluído (*in vitro*) e plasma animal (*ex vivo*): Atividade de CETP na presença ou ausência de fármaco é ensaiada determinando-se a transferência de oleato de colessterila (CO) rotulado por ^3H de traçador exógeno HDL ou LDL para a fração de lipoproteína de não-HDL ou HDL em plasma humano, respectivamente, ou de LDL rotulado por ^3H para a fração HDL em plasma animal. Substratos de lipoproteína humana rotulada são preparados similarmente ao método descrito por Morton em que a atividade endógena de CETP em plasma é empregada para transferir ^3H -CO de lipossomas de fosfolipídeo para todas as frações de lipoproteína em plasma. LDL e HDL rotulados por ^3H são subsequentemente isolados por ultracentrifugação seqüencial nos cortes de densidade de 1,019-1,063 e 1,10-1,21 g/ml, respectivamente.

Para o ensaio de atividade de plasma de 97% ou total, HDL rotulado por ^3H é adicionado ao plasma a 10-25 nmoles CO/ml e as amostras incubadas a 37° C durante 2,5 a 3 horas. Lipoproteínas de não-HDL são em seguida precipitadas pela adição de um volume igual de 20% (peso/vol) polietileno glicol 8000 (Dias). As amostras são centrifugadas 750 g x 20 minutos e a radioatividade continua no sobrenadante contendo HDL determinada por contagem de cintilação líquida. A introdução de quantidades variáveis dos compostos desta invenção como uma solução em dimetilsulfóxido em plasma humano, antes da adição do oleato de colessterila radiorrotulado, e com-

paração das quantidades de radiorrótulo transferidas comparadas às incubações não contendo nenhum composto inibidor permite as atividades inibitórias de transferência de éster de colesterol a serem determinadas.

Quando um ensaio mais sensível é desejado, um ensaio *in vitro* utilizando plasma humano diluído é utilizado. Para este ensaio, LDL rotulado por ^3H , é adicionado ao plasma a 50 nmoles CO/ml e as amostras incubadas a 37° C durante 7 hrs. Lipoproteínas não-HDL são em seguida precipitadas pela adição de fosfato de potássio a 100 mM de concentração final, seguido por cloreto de manganês a 20 mM de concentração. Após vortexar, as amostras são centrifugadas 750 g x 20 minutos e a radioatividade contida no sobrenadante contendo HDL determinada por contagem de cintilação líquida. A introdução de quantidades variáveis dos compostos desta invenção como uma solução em dimetilsulfóxido em plasma humano diluído, antes da adição do oleato de colesterol radiorrotulado, e comparação das quantidades de radiorrótulo transferidas comparadas às incubações não contendo nenhum composto inibidor permite as atividades inibitórias de transferência de éster de colesterol serem determinadas. Este ensaio foi adaptado para funcionar em formato de placa de microlitro com contagem de cintilação líquida realizada utilizando uma leitora de placa Wallac.

Alternativamente, a atividade inibitória de CETP de compostos pode ser determinada utilizando ensaios de transferência fluorescente com base em placa de microtítulo a transferência dependente de CETP do análogo de éster de colesterol de auto-saciamento (Bodipy-CE) de partículas de emulsão contendo ApoA1 humano para as lipoproteínas endógenas em plasma é monitorada.

Doadores de Bodipy-CE fluorescentes são preparados por secagem de 14 mg de PC, 1,6 mg de trioleína e 3,5 mg de BODIPY-CE a 60°C em um forno a vácuo e em seguida hidratando os lipídeos a 80°C em 12 mL de PBS por tratamento com som de sonda (a 25% de fixação de força total) durante 2 minutos sob uma corrente de N_2 . A mistura de lipídeo é em seguida resfriada para 45°C e 5 mg (0,125 μM) de Apolipoproteína A1 humana (from Biodesign, Saco ME) são adicionados, e novamente tratados com som

(a 25% de força total) durante 20 minutos a 45°C , pausando após cada minuto para permitir a sonda esfriar. A emulsão resultante é centrifugada durante 30 minutos a 3000 x g para remover fragmentos de sonda de metal e em seguida ajustada para 1,12 gm/ml com brometo de sódio e colocada em camadas sob uma solução de NaBr 1,10 g/ml (16 ml) e submetida à ultracentrifugação gradiente de densidade durante 24 horas a 50,000-x g para remover apolipoproteína AI não incorporada e pequenas partículas densas que permanecem na base do gradiente. As partículas de emulsão mais flutuantes são coletadas do topo do gradiente e dializadas em 6 litros (2 alterações) de PBS / 0,02% de azida, e diluídas para as concentrações apropriadas antes do uso.

A transferência dependente de CETP de análogo de CE fluorescente é monitorada em incubações contendo as partículas doadoras contendo a apolipoproteína AI humana fluorescente, e uma fonte de CETP e lipoproteínas aceptoras que nestes casos estão presentes em plasma humano diluído. Fluorescência de Bodipy CE nas partículas doadoras nas partículas doadoras não incubadas é saciada, e a transferência de Bodipy CE dependente de CETP para as partículas aceptoras resulta em um aumento em fluorescência.

Quando um ensaio de alta sensibilidade é desejado, compostos em 100% de sulfóxido de dimetila são testados em um ensaio de placa de microtítulo de 384 cavidades de plasma a 2,5%. Um microlitro de composto em 100% sulfóxido de dimetila é adicionado às cavidades contendo 20 ul de 3,75% plasma humano (diluído com PBS) usando um dispositivo de transferência de solução clonemaster. Transferência é iniciada por meio da adição de 10 ul de 7,5% de doadores (also diluído com PBS). Seguindo a mistura, cada placa é tampada ou colocada empilhadora de placa Matipress para evitar a evaporação e incubada durante a noite em temperatura ambiente. (16 a 20 horas). A fluorescência é determinada em uma leitora de placa fluorescente, filtros de 485/530 nm, filtro dicróico de 505 nm. Observe que dependendo das capacidades de manipulação de líquido as diluições intermediárias de plasma e doadores fluorescentes e o tamanho da alíquota daque-

las diluições pode ser ajustada quando necessário.

Quando um ensaio de menor sensibilidade é desejado, os compostos são testados em um ensaio de plasma a 20% que é conceitualmente similar ao ensaio a 2,5%. Dois microlitros de composto são adicionados às

5 placas de microtítulo de meia-área, de 96 cavidades, secas, seguido por 48 ul de 40% de plasma humano (diluído em PBS) e 50 ul de 40% de solução doadora. A intensidade fluorescente é monitorada após 3 hr de incubação em temperatura ambiente. No caso de ensaio a 2,5% ou a 20%, a inibição percentual de transferência de CE pelo composto é calculada comparando-

10 se as cavidades contendo doadores fluorescentes e plasma, porém nenhum composto.

ENSAIO *in vivo* DE CETP

A atividade destes compostos *in vivo* can be determinada pela quantidade de agente requerida para ser administrada, com relação ao controle, para inibir a atividade de transferência de éster de colesterila em 50%

15 em vários pontos do tempo *ex vivo* ou para elevar o colesterol HDL em uma determinada percentagem em uma espécie animal contendo CETP. Camundongos transgênicos expressando tanto CETP humana quanto apolipoproteína AI humana (Charles River, Boston, MA) podem ser usados para avaliar

20 os compostos *in vivo*. Os compostos a serem examinados são administrados por gavagem oral em um veículo de emulsão contendo 20% (v:v) de azeite de oliva e 80% de taurocolato de sódio (0,5%). O sangue é tirado de camundongos retroorbitalmente antes da dosagem, se a amostra de sangue de pré-dose for desejável. Em vários momentos após a dosagem, variando de

25 4h ao 24h, os animais são sacrificados, o sangue obtido por punção cardíaca, e os parâmetros de lipídeo avaliados, incluindo colesterol total, colesterol HDL e LDL, e triglicerídeos. A atividade de CETP é determinada por um método similar àquele descrito acima, exceto que LDL contendo oleato de ³H-colesterila é usado como a fonte doadora quando em oposição ao HDL. Os

30 valores obtidos para lipídeos e a atividade de transferência são comparados àqueles obtidos antes da dosagem e/ou àqueles para camundongos que estão recebendo apenas o veículo.

ENSAIO DE LIPÍDEOS DE PLASMA

A atividade destes compostos pode também ser demonstrada determinando-se a quantidade do agente requerido para alterar os níveis de lipídeo de plasma, por exemplo, os níveis de colesterol HDL, os níveis de colesterol LDL, os níveis de colesterol VLDL ou triglicerídeos, no plasma de certos mamíferos, por exemplo, sagüis que possuem atividade de CETP e um perfil de lipoproteína de plasma similar àquele de humanos (Crook e outro, Arteriosclerosis 10, 625, 1990). Sagüis adultos são designados para grupos de tratamento de modo que cada grupo tenha uma média $\pm$ SD similar para concentrações de colesterol de plasma total, HDL, e/ou LDL. Após as designações de grupo, os sagüis são dosados diariamente com composto como uma mistura dietética ou por intubação intragástrica durante de um a oito dias. Os sagüis de controle recebem apenas o veículo de dosagem. Os valores de colesterol total, LDL VLDL e HDL de plasma podem ser determinados em qualquer ponto durante o estudo obtendo-se o sangue de uma veia antecubital e separando as lipoproteínas de plasma em suas subclasses individuais por centrifugação gradiente de densidade, e avaliando-se a concentração de colesterol como previamente descrito (Crook e outro, Arteriosclerosis 10, 625, 1990).

20 ENSAIO DE ATEROSCLEROSE *in vivo*

Os efeitos anti-ateroscleróticos dos compostos podem ser determinados pela quantidade de composto requerida para reduzir a deposição de lipídeo na aorta do coelho. Coelhos New Zealand Brancos Machos são alimentados com uma dieta contendo 0,2% de colesterol e 10% de óleo de coco durante 4 dias (refeição alimentada uma vez por dia). Os coelhos são sangrados da veia da orelha marginal e os valores de colesterol de plasma totais são determinados destas amostras. Os coelhos são em seguida designados para grupos de tratamento de modo que cada grupo tenha similar média $\pm$ SD para a concentração de colesterol de plasma total, concentração de colesterol HDL, concentração de triglicerídeo e/ou atividade de proteína de transferencia de éster de colestera. Após as designações de grupo, os coelhos são dosados diariamente com o composto dado como uma mistura

dietética ou em um pequeno pedaço de confecção com base em gelatina. Os coelhos de controle recebem apenas o veículo de dosagem, seja ele o alimento ou a confecção de gelatina. A dieta de colesterol/óleo de coco é continuada juntamente com a administração do composto durante todo o estudo. Os valores de colesterol de plasma e atividade de proteína de transferência de éster de colessterila podem ser determinados em qualquer ponto durante o estudo obtendo-se o sangue da veia da orelha marginal. Após 3 a 5 meses, os coelhos são sacrificados e as aortas são removidas do arco torácico para a ramificação das artérias ilíacas. As aortas são limpas de adventícias, abertas longitudinalmente e em seguida analisadas não manchadas ou manchadas com Sudan IV como descrito por Holman e outro (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). O percentual da área de superfície lesionada é quantificado por densitometria utilizando um Optimas Image Analyzing System (Image Processing Systems). A deposição de lipídeo reduzida é indicada por uma redução no percentual de área de superfície lesionada no grupo recebendo o composto em comparação com os coelhos de controle.

PROTOCOLO ANTI-OBESIDADE

A capacidade de inibidores de CETP para causar perda de peso pode ser avaliada em indivíduos humanos obesos com índice de massa corporal (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. As doses de inibidor são administradas suficientes para resultar em um aumento de $\geq 25\%$ em níveis de colesterol HDL. BMI e distribuição de gordura corporal, definidas como a relação de cintura (W) para quadril (H) (WHR), são monitoradas durante o curso dos estudos de 3 as 6 meses, e o resultado para os grupos de tratamento comparados àqueles recebendo placebo.

ENSAIO DE SÉPSIS *in vivo*

Estudos *in vivo* mostram que camundongos transgênicos expressando apo-AI humana e níveis de HDL elevados são protegidos de choque séptico. Desse modo a capacidade de inibidores de CETP para proteger de choque séptico pode ser demonstrada em camundongos transgênicos expressando tanto apo-AI humana quanto transgenes de CETP humanos (Levine, D. M., Parker, T.S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. e Rubin, A.L.,

1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44). LPS derivado de *E. coli* é administrado a 30 mg/kg por injeção i.p. a animais que foram administrados com um inibidor de CETP em uma dose apropriada para resultar em elevação de HDL. O número de camundongos sobreviventes é determinado em tempos até 48h após injeção de LPS e inibidor de CETP negativo) apenas.

ENSAIO DE PRESSÃO SANGÜÍNEA *in vivo*

Modelo de coelho *in vivo*

- Métodos: Coelhos machos New Zealand Brancos (3-4 kg) são anestesiados com pentobarbital de sódio (30 mg/kg, i.v.) e um plano cirúrgico de anestesia é mantido por uma infusão contínua de pentobarbital de sódio (16 mg/kg/hr) por meio de um catéter da veia da orelha. A traqueotomia é realizada através de uma incisão cervical mediana ventral e os coelhos são ventilados com 100% de oxigênio utilizando um ventilador de pressão positiva. A temperatura corporal é mantida a 38.5°C utilizando uma almofada de aquecimento conectada a um controlador de temperatura YSI modelo 72 (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, MD). Os catéteres carregados com o fluido são colocados na veia jugular direita (para administração de fármaco intravenosa) e na artéria carótida direita para monitoração da pressão arterial e para análise de gás sangüínea utilizando um analisador de gás sangüíneo modelo 248 (Bayer Diagnostics, Norwood, MA). O ventilador é ajustado quando necessário para manter o pH do sangue e pCO₂ dentro de faixas fisiológicas normais para coelhos. A pressão arterial é medida utilizando um transdutor de calibre de tensão (Spectromed, Oxnard, CA), previamente calibrado utilizando um manômetro de mercúrio, posicionado no nível do coração e conectado ao catéter arterial. Os sinais de pressão arterial são digitalizados a 500 Hz e analisados utilizando um Po-Ne-Mah Data Acquisition System (Gould Instrument Systems, Valley View, OH) para obter os valores de pressão arterial médios e frequência cardíaca. Os valores de referência são coletados quando a pressão arterial média e a frequência cardíaca estabilizaram. O composto teste é em seguida administrado ou como um bolo subcutâneo ou como uma infusão intravenosa (IV). Para dosagem subcutânea (SC) o composto teste pode ser dissolvido em um veículo apropriado tal co-

mo 5% etanol em água (5% EtOH : 95% H₂O), enquanto que para dosagem intravenosa o composto teste pode ser dissolvido em um veículo apropriado tal como salina normal a 0,9%. A pressão arterial e frequência cardíaca são monitoradas continuamente durante 4 horas seguindo a dosagem do composto teste ou para a duração de uma infusão de 4 horas contínua do composto teste. O sangue é amostrado após dosagem ou durante a infusão do composto teste para determinar as concentrações de plasma dos compostos teste.

Modelo de primata *in vivo*

- 10 Métodos: Primatas *M. fascicularis* adultos (6 a 8 kg) que foram previamente instrumentados com portas de acesso vascular subcutâneas na aorta torácica descendente e condicionadas para ajustar-se silenciosamente em cadeiras para reprimir primata especialmente designadas são usadas. Todos os primatas são jejuados durante 12 a 18 horas antes do experimento. No dia
- 15 do experimento, com os primatas reprimidos nas cadeiras, um transdutor de pressão de calibre de tensão (Spectromed, Oxnard, CA), previamente calibrado utilizando um manômetro de mercúrio, é posicionado no nível do coração e conectado à porta de acesso vascular para avaliar a pressão arterial. Os primatas são deixados aclimatarem-se à cadeira durante pelo menos
- 20 uma hora . Os sinais de pressão arterial são digitalizados a 500 Hz e continuamente registrados em todo o experimento e analisados utilizando um Po-Ne-Mah Data Acquisition System (Gould Instrument Systems, Valley View, OH) para obter as medições de pressão arterial média e frequência cardíaca. Os valores de referência são coletados quando os primatas estão sen-
- 25 tando-se calmamente e quando a pressão arterial média e frequência cardíaca estiverem estabilizadas. O composto teste é em seguida administrado como um bolo subcutâneo de uma solução do composto teste em um veículo apropriado tal como 5% etanol em água (5% EtOH : 95% H₂O). A solução de composto teste ou veículo é filtrada por meio de um filtro de 0,22 microns
- 30 antes da injeção e um volume de dosagem típico é 0,2 ml/kg. A pressão arterial e frequência cardíaca são monitoradas continuamente durante 4 horas seguindo a dosagem do composto teste e são registradas em intervalos de

tempo selecionados para comparação de dados (veículo versus composto teste). Amostras de sangue (1,5 ml) são retiradas para determinar as concentrações de plasma do composto teste e o sangue retirado é imediatamente substituído com 0,9% de salina estéril para manter o volume do sangue.

5 A administração dos compostos desta invenção pode ser por meio de qualquer método que libera um composto desta invenção sistemicamente e/ou localmente. Estes métodos incluem rotinas orais, rotinas parenterais, intraduodenais, etc. Geralmente, os compostos desta invenção são administrados oralmente, porém a administração parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intramedular) podem ser utilizadas, por exemplo, onde a administração oral é imprópria para o alvo ou
10 onde o paciente é incapaz de ingerir o fármaco.

 Em geral uma quantidade de um composto desta invenção é utilizada aquela que é suficiente para obter o efeito terapêutico desejado.
15 (por exemplo, elevação de HDL).

 Em geral uma dosagem eficaz para os compostos desta invenção é de cerca de 0,001 a 100 mg/kg/dia do composto, um pró-fármaco deste, ou um sal farmacologicamente aceitável do referido composto ou do referido pró-fármaco. Uma dosagem especialmente preferida é de cerca de 0,01
20 a 10 mg/kg/dia do composto, um pró-fármaco deste, ou um sal farmacologicamente aceitável do referido composto ou do referido pró-fármaco.

 A dosagem dos agentes farmacêuticos de combinação a serem utilizados em conjunto com os inibidores de CETP é utilizada aquela que é eficaz para a indicação que está sendo tratada.

25 Por exemplo, tipicamente uma dosagem eficaz para inibidores de HMG-CoA redutase é na faixa de 0,01 a 100 mg/kg/dia. Em geral uma dosagem eficaz para um modulador de PPAR é na faixa de 0,01 a 100 mg/kg/dia.

 Os compostos da presente invenção são geralmente administrados na forma de composição farmacêutica compreendendo pelo menos um
30 dos compostos desta invenção juntamente com um veículo, diluente ou portador farmacologicamente aceitável como descrito abaixo. Desse modo, os

compostos desta invenção podem ser administrados individualmente ou juntos em qualquer forma de dosagem oral, parenteral, retal ou transdérmica.

Para administração oral, a composição farmacêutica pode tomar a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pós, e os similares. Comprimidos contendo vários excipientes tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio são empregados juntamente com vários desintegrantes tal como amido e preferivelmente amido de batata ou tapioca e certos silicatos complexos, juntamente com agentes de ligação tais como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são freqüentemente muito úteis para os propósitos de tabletagem. Composições sólidas de um tipo similar são também empregadas como cargas em cápsulas de gelatina carregadas macias e duras; os materiais preferidos neste contexto também incluem lactose ou açúcar de leite, bem como polietileno glicóis de alto peso molecular. Uma formulação preferida é uma solução ou suspensão em um óleo, por exemplo, um óleo vegetal, tal como azeite de oliva; triglicerídeos tal como aqueles comercializados sob o nome, Miglyol®; ou mono- ou diglicerídeos tal como aqueles comercializados sob o nome, Capmul®, por exemplo, em uma cápsula de gelatina macia. Antioxidantes podem ser adicionados para impedir a degradação a longo prazo como apropriado. Quando suspensões aquosas e/ou elixires são desejados para administração oral, os compostos desta invenção podem ser combinados com vários agentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsificantes e/ou agentes de suspensão, bem como tais diluentes como água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias combinações similares destes.

Composições farmacêuticas compreendendo uma dispersão amorfa sólida do inibidor de proteína de transferência de éster de colestera (CETP) e um polímero de realce da concentração são descritos na Publicações Internacionais nºs WO 02/11710 e WO 03/000238, que são pelo presente incorporadas aqui por referência. Formulações auto-emulsificantes de inibidores de proteína de transferência de éster de colestera (CETP) são

descritos na Publicação Internacional nº WO 03/000295, que é pelo presente incorporada aqui por referência. Métodos para depositar pequenos cristais de fármaco sobre excipientes são mencionados na literatura, tal como em J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39:769-773, que é pelo presente incorporada aqui por referência.

Para os propósitos de administração parenteral, soluções em óleo de sésamo ou amendoim ou em propileno glicol aquosa podem ser empregadas, bem como soluções aquosas estéreis dos correspondentes sais solúveis em água. Tais soluções aquosas podem ser adequadamente tamponadas, se necessário, e o diluente líquido primeiro tornou-se isotônico com suficiente salina ou glicose. Estas soluções aquosas são especialmente adequadas para os propósitos de injeção intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Neste contexto, os meios aquosos estéreis empregados são todos facilmente obteníveis por técnicas padrão bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

Para os propósitos de administração transdérmica (por exemplo, tópica), soluções estéreis, aquosas ou parcialmente aquosas diluídas (geralmente em concentração de cerca de 0,1% a 5%), de outro modo similares às soluções parenterais acima, são preparadas.

Métodos de preparar várias composições farmacêuticas com uma certa quantidade de ingrediente ativa são conhecidos, ou ficarão evidentes considerando esta descrição, para aqueles versados nesta técnica. Para exemplos de métodos de preparar composições farmacêuticas, veja Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edição (1975).

Composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter 0,1%-95% do composto(s) desta invenção, preferivelmente 1%-70%. Em qualquer evento, a composição ou formulação a ser administrada conterá uma quantidade do(s) composto(s) de acordo com a invenção em uma quantidade eficaz para tratar a doença/condição do indivíduo que está sendo tratado, por exemplo, aterosclerose.

Uma vez que a presente invenção tem um aspecto que diz res-

peito ao tratamento das doenças/condições descritas aqui com uma combinação de ingredientes ativos que podem ser administrados separadamente, a invenção também diz respeito à combinação de composições farmacêuticas separadas em forma de Kit. O *Kit* compreende duas composições farmacêuticas separadas: um composto da presente invenção, um pró-fármaco deste ou um sal de tal composto ou pró-fármaco e um segundo composto como descrito acima. O *Kit* compreende recursos para conter as composições separadas tal como um recipiente, um frasco dividido ou uma embalagem de folha de metal dividida. Tipicamente o *Kit* compreende orientações para a administração dos componentes separados. A forma de *Kit* é particularmente vantajosa quando os componentes separados são preferivelmente administrados em diferentes formas de dosagem (por exemplo, oral e parenteral), são administrados em diferentes intervalos de dosagem, ou quando a titulação dos componentes individuais da combinação é desejada pelo médico prescrevente.

Um exemplo de um tal *Kit* é uma assim chamada embalagem de empola . As embalagens de empola são bem conhecidas na indústria de empacotamento e estão sendo amplamente utilizadas para o empacotamento de formas de dosagem unitária farmacêuticas (Comprimidos, cápsulas, e os similares). Embalagens de empola geralmente consistem na lâmina de material relativamente duro revestido com uma folha de metal do material plástico preferivelmente transparente. Durante o processo de empacotamento reentrâncias são formadas na folha de plástico. As reentrâncias têm o tamanho e forma dos comprimidos ou cápsulas a serem empacotadas. Em seguida, os comprimidos ou cápsulas são colocados nas reentrâncias e a lâmina de material relativamente duro é selada contra a folha de plástico na face da folha de metal que está em oposição à direção em que as reentrâncias foram formadas. Como um resultado, os comprimidos ou cápsulas são seladas nas reentrâncias entre a folha de plástico e a lâmina. Preferivelmente a resistência da lâmina é tal que os comprimidos ou cápsulas possam ser removidas da embalagem de empola manualmente aplicando-se pressão sobre as reentrâncias por meio da qual uma abertura é formada na lâmina

no local da reentrância. O comprimido ou cápsula pode em seguida ser removido através da referida abertura.

Pode ser desejável fornecer um auxiliar de memória no kit, por exemplo, na forma de números próximos aos comprimidos ou cápsulas, pelo que os números correspondem com os dias do regime que os comprimidos ou cápsulas assim especificados devem ser ingeridos. Outro exemplo de um tal auxiliar de memória é um calendário impresso sobre o cartão, por exemplo, como segue "Primeira semana, Segunda-feira, Terça-feira, , ...etc.... Segunda semana, Segunda-feira, Terça-feira, ,..." etc. Outras variações de auxiliares de memória ficarão facilmente evidentes. Uma "dose diária" pode ser um único comprimido ou Cápsula ou diversas pílulas ou cápsulas a serem tomadas em um determinado dia. Além disso, uma dose diária dos compostos da presente invenção pode consistir em um comprimido ou cápsula enquanto que a dose diária do segundo composto pode consistir em diversos comprimidos ou cápsulas e vice versa. O auxiliar de memória deve refletir isto.

Em outra modalidade específica da invenção, é fornecido um distribuidor designado para distribuir as doses diárias um de cada vez na ordem de seu uso pretendido. Preferivelmente, o distribuidor é equipado com um auxiliar de memória, a fim de também facilitar a submissão ao regime. Um exemplo de um tal auxiliar de memória é uma registradora mecânica que indica o número de doses diárias que foram distribuídas. Outro exemplo de um tal auxiliar de memória é uma memória de micro-chip movido à bateria acoplado com uma leitora de cristal líquido, ou sinal lembrete audível que, por exemplo, lê a data em que a última dose diária foi tomada e/ou lembra alguém quando a próxima dose deve ser tomada.

Os compostos desta invenção ou sozinho ou em combinação um com o outro ou outros compostos geralmente serão administrados em uma formulação conveniente. Os seguintes exemplos de formulação apenas são ilustrativos e não se destinam a limitar o escopo da presente invenção.

Nas formulações que seguem, "Ingrediente ativo" significa um composto desta invenção .

Formulação 1: Cápsulas de Gelatina

Cápsulas de gelatina duras são preparadas utilizando o seguinte:

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Ingrediente ativo	0,25 - 100
Amido, NF	0-650
Pó fluível de amido	0-50
Fluido de silicone 350 centistokes	0-15

5 A formulação de comprimido é preparada utilizando os ingredientes abaixo:

Formulação 2: Comprimidos

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Ingrediente ativo	0,25 - 100
Celulose, microcristalina	200-650
Dióxido de silício, defumado	10-650
Ácido de estearato	5-15

Os componentes são misturados e prensados para formar comprimidos.

10 Alternativamente, os comprimidos, cada qual contendo 0,25 - 100 mg de ingredientes ativos são preparados como segue:

Formulação 3: Comprimidos

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Ingrediente ativo	0,25 - 100
Amido	45
Celulose, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (como solução a 10% em água)	4
Carboximetil celulose de sódio	4,5
Estearato de magnésio	0,5
Talco	1

Os ingredientes ativos, amido, e celulose são passados através de uma peneira U.S. de malha de nº 45 e misturados cuidadosamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes que são em seguida passados através de uma peneira U.S. de malha nº 14. Os grânulos desse modo produzidos são secados a 50° - 60°C e passados através de uma peneira U.S. de malha nº 18. O amido de carboximetila de sódio, estearato de magnésio, e talco, anteriormente passados através de uma peneira U.S. nº 60, são em seguida adicionados aos grânulos que, após mistura, são prensados em uma máquina de comprimido para produzir comprimidos.

As suspensões, cada qual contendo 0,25 - 100 mg de ingrediente ativo por dose de 5 ml são preparadas como segue :

Formulação 4: Suspensões

Ingrediente	Quantidade (mg/5 ml)
Ingrediente ativo	0,25 - 100 mg
Carboximetil celulose de sódio	50 mg
Xarope	1,25 mg
Solução de ácido benzóico	0,10 mL
Sabor	q.v.
Color	q.v.
Água purificada para	5 mL

O ingrediente ativo é passado através de uma peneira U.S. de malha nº 45 e misturado com a carboximetil celulose de sódio e xarope para formar pasta macia. A solução de ácido benzóico, sabor, e cor é diluída com um pouco da água e adicionada, com agitação. Água suficiente é em seguida adicionada para produzir o volume requerido.

Uma solução aerossol é preparada contendo os seguintes ingredientes:

Formulação 5: Aerossol

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Ingrediente ativo	0,25
Etanol	25,75

Ingrediente	Quantidade (% em peso)
Propelente 22 (Clorodifluorometano)	70,00

- O ingrediente ativo é misturado com etanol e a mistura adicionada a uma porção do propelente 22, resfriada para 30°C, e transferida para um dispositivo de carregamento. A quantidade requerida é em seguida alimentada para um recipiente de aço inoxidável e diluída com o propelente restante. As unidades de válvula são em seguida ajustadas ao recipiente.

Os supositórios são preparados como segue :

Formulação 6: Supositórios

Ingrediente	Quantidade (mg/supositório)
Ingrediente ativo	250
Glicerídeos graxos de ácido saturado	2.000

- O ingrediente ativo é passado através uma peneira U.S. de malha nº 60 e suspenso nos glicerídeos graxos de ácido saturado previamente fundido utilizando o aquecimento necessário mínimo. A mistura é em seguida vertida dentro de um molde de supositório de capacidade de 2 g nominais e deixada resfriar.

Uma formulação intravenosa é preparada como segue:

Formulação 7: Solução intravenosa

Ingrediente	Quantidade
Ingrediente ativo dissolvido em etanol 1%	20 mg
Intralipid® emulsion	1.000 mL

- A solução dos ingredientes acima é intravenosamente administrada a um paciente em uma taxa de cerca de 1 mL por minuto.

As cápsulas macias de gelatina são preparadas utilizando o seguinte:

Formulação 8: Cápsula de gelatina macia com formulação de Óleo

Ingrediente	Quantidade(mg/cápsula)
Ingrediente ativo	10-500
Azeite de Oliva ou Miglyol® Oil	500-1000

Os ingredientes ativos acima podem também ser uma combinação de agentes.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS GERAIS

Os seguintes exemplos são estabelecidos a fim de prover aqueles versados na técnica com uma divulgação e descrição de como os compostos, composições, e métodos reivindicados aqui são preparados e avaliados, e são destinados a ser puramente exemplos da invenção e não se destinam a limitar o escopo do que os inventores consideram como sua invenção. A menos que de outro modo indicado, o percentual é percentual em peso devido o componente e o peso total da composição, temperatura ser em °C ou é em temperatura ambiente, e a pressão está em ou próxima da atmosférica. Os reagentes comerciais foram utilizados sem outra purificação. A temperatura ambiente refere-se a 20-25°C. Todas as reações não-aquosas foram realizadas sob uma atmosfera de nitrogênio para conveniência e para maximizar as produções. Concentração em vácuo significa que um evaporador rotatório foi adicionado. Os nomes para os compostos da invenção foram criados pelo Autonom versão 2.0 PC-batch de Beilstein Informationssysteme GmbH (ISBN 3-89536-976-4) ou by Chemdraw® Ultra, CambridgeSoft Corporation, Cambridge MA. As estruturas químicas representadas podem ser apenas exemplares da estrutura geral ou de isômeros limitados, e não incluem a estereoquímica específica como mencionado no nome químico. Alguns dos exemplos são preparados em uma forma racêmica e um procedimento para resolução do racemato em enantiômeros individuais é descrito. Em certos casos a estereoquímica absoluta destes enantiômeros não é determinada, entretanto ambos incluem-se no escopo desta invenção. Nestes casos a ordem de apresentação das estruturas enantioméricas não implica qualquer ligação a sua ordem cromatográfica de separação.

Os espectros de NMR foram registrados em um espectrômetro de NMR Varian Unity 400 (Varian Co., Palo Alto, CA) em temperatura ambiente. Os deslocamentos químicos são expressos em partes por milhão (δ) com relação a um padrão externo (tetrametilsilano). As formas de pico são

denotadas como segue: s, singlete; d, dubleto, t, tripleto, q, quarteto, m, multipletto com o prefixo br indicando um sinal amplificado. Os dados de constante de acoplamento (J) dados têm um erro máximo de $\pm 0,41\text{Hz}$ devido à digitalização dos espectros que são adquiridos. Os espectros de massa foram

5 obtidos por (1) ionização química de pressão atmosférica (APCI) em modo de íon positivo e negativo alternantes utilizando um Espectrômetro Fisions Platform II ou Espectrômetro Micromass MZD (Micromass, Manchester, UK) ou (2) ionização por eletrovaporização em modo de íon positivo e negativo alternantes utilizando Espectrômetro Micromass MZD (Micromass, Manches-

10 ter, UK) com uma interface LC-MS Gilson (Gilson Instruments, Middleton, WI), (3) um espectrômetro de massa QP-8000 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) operando em modo de monitoração de íon simples positivo ou negativo, utilizando ionização por eletrovaporização ou ionização química de pressão atmosférica ou (4) uma cromatografiade gás Hewlett Packard

15 HP6890(Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) acoplada a um Espectrômetro de massa quádruplo de impacto de elétron Hewlett Packard HP5973. Onde a intensidade de íons contendo cloro ou bromo são descritos, a relação de intensidade esperada foi observada (aproximadamente 3:1 para íons contendo $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ e 1:1 para íons contendo $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) e a posição ape-

20 nas do menor íon demassa é dada, a menos que de outro modo estabelecido.

Cromatografia de coluna foi realizada com ou Baker Sílica gel (40 μm) (J.T. Baker, Phillipsburg, N.J.) ou Sílica gel 60 (40-63 μm)(EM Sciences, Gibbstown, N.J.). Cromatografia Flash foi realizada utilizando uma

25 coluna Flash12 ou Flash40 (Biotage, Dyar Corp., Charlottesville, VA) ou um sistema CombiFlashCompanion utilizando colunas de sílica RediSep (Teledyne Isco, Teledyne Technologies Company, Lincoln, NE). Cromatografia radial foi realizada utilizando um chromatotron Modelo 7924T (Harrison Research, Palo Alto, CA). Purificação por HPLC Preparativa foi realizada em

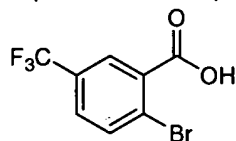
30 um sistema de HPLC preparativa Shimadzu 10A (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) utilizando um autoamostrador Modelo SIL-10A e Bombas de HPLC Modelo 8A.

Purificação de HPLC Preparativa foi realizada em sistema Waters Fractionlynx LC/MS/UV (Waters Corporation; Milford, MA, USA) equipado com injetor / coletor Modelo 2767, bomba binária de alto fluxo Modelo 2525 modificada por uma bomba de baixo fluxo Modelo 515, uma bomba de baixo fluxo Modelo 515 para caracterização do fluxo, Fracionador Modelo GS, espectrômetro de massa quad simples Modelo ZQ no lado de baixo fluxo, Detector de UV de disposição de fotodiodo Modelo 996 no lado de alto fluxo em configuração de pré-coletor, e um detector de UV dual Modelo 2487 no lado de alto fluxo em configuração pós-coletor. A inicialização da fração é realizado pelo detector ZQ em modo de ionização positiva de eletrovaporização (ESI+) operando em inicialização de massa simples. Métodos de cromatografia são ou 0.05% de ácido trifluoroacético ou 0,10,1% de gradientes de acetonitrilo-água modificados por amônia. No caso de gradientes modificados por ácido, Waters Symmetry C8 ou C18 (19 x 50 mm; 5 µm) são tipicamente usados e em condições básicas, Waters Xterra MS C8 ou MS C18 (19 x 50 mm; 5 µm).

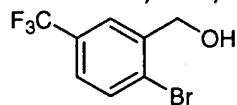
Reações assistidas por microonda foram conduzidas em um Emrys Optimizer de Personal Chemistry (Uppsala, Suécia) ou um Iniciador Biotage da Biotage Biotage (Uppsala, Suécia).

Reações óticas foram determinadas utilizando um Polarímetro Jasco P-1020 (Jasco Inc., Easton, MD)

Dimetilformamida ("DMF"), tetraidrofurano ("THF"), tolueno e diclorometano ("DCM") foram o grau anidro fornecido por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). A menos que de outro modo especificado, reagentes foram utilizados como obtidos de fontes comerciais. Os termos "concentradas" e "evaporadas" refere-se à remoção de solvente a 1 - 200 mm de pressão de mercúrio em um evaporador rotatório com uma temperatura de banho menor do que 45°C. A abreviação "min" significa "minutos" e "h" ou "hr" significa "horas." A abreviação "gm" ou "g" significa gramas. A abreviação "µl" ou "µL" significa microlitros.

Preparação 1: ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzóico

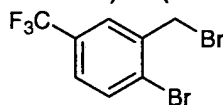
A uma solução de *n*-BuLi (26.7 mL de solução a 2.5 M em tetrahydrofurano (THF), 66.7 mmol) em THF (130 mL) a -78°C foi adicionado 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (22.5 mL, 133.4 mmol). A mistura foi agitada a -78°C durante 30 minutos e em seguida cuidadosamente reduzida para -100°C utilizando nitrogênio líquido. 1-bromo-4-(trifluorometil)benzeno puro (15 g, 66.7 mmol) foi adicionado. A mistura foi mantida a -100°C durante 6 horas e vertida sobre gelo seco recentemente esmagado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente resíduo foi removido por evaporação. Água (150 mL) foi adicionado e a mistura foi extraída com éter dietílico (3 x 50 mL). A camada aquosa foi acidificada utilizando ácido hidrocloreto concentrado (HCl), extraída com cloreto de metileno (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de sódio saturado (NaCl) (75mL), secadas com sulfato de magnésio (MgSO₄), filtradas e concentradas para produzir o composto título como um sólido branco (5,41 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,7 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H) 7,9 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 8,3 (d, J = 2,0 Hz, 1 H). MS (ES+) Calculada: 267.93, Encontrada: 266.7 (M-1).

Preparação 2: (2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol

A uma solução resfriada com gelo of ácido 2-bromo-5-(trifluorometil)benzóico (5.16 g, 19 mmol) em THF (50 mL) foi adicionado complexo de borano-tetrahydrofurano (70 mL de solução a 1 M em THF, 70 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi saciada com metanol. O solvente foi removido. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (3 x 40 mL) e 1 M de bicarbonato de sódio (50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (50 mL), secadas (MgSO₄) e concentradas para produzir o composto título como um óleo (4,85 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,8 (s, 2

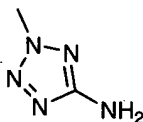
H) 7,5 (m, 1 H) 7,7 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,8 (d, J = 1,6 Hz, 1 H).

Preparação 3: 1-Bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzeno



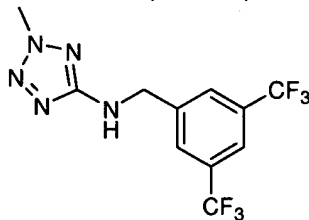
- 5 A uma solução de (2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol (4,7 g, 18 mmol) em cloreto de metileno (50 mL) a -10°C foi adicionado tetrabrometo de carbono (CBr₄) (7,17 g, 21,6 mmol). A mistura resultante foi agitada a -10°C durante 15 minutos. Trifenilfosfina (5,61 g, 21,4 mmol) foi então lentamente adicionada porção a porção. Esta mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi dividida entre cloreto de amônio saturado (NH₄Cl) (50ml) e cloreto de metileno (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (50 mL), secadas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel) (eluído com 3:1 hexanos - acetato de etila) para produzir o composto título como um sólido branco (4,01 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,6 (s, 2 H) 7,5 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,8 (m, 2 H).

- 15 Preparação 4: 2-Metil-2H-tetrazol-5-amina



O composto título foi preparado de acordo com os procedimentos descritos em *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 923.

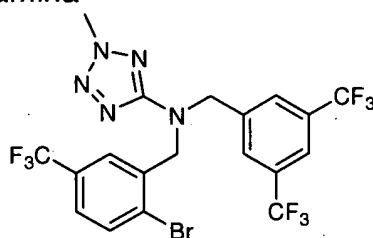
Preparação 5: N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



- 20 Uma mistura de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldeído (4 g, 16,5 mmol), 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (1,96 g, 19,8 mmol) e peneiras moleculares (contas 5 - 10Å) em tolueno (50 mL) foi aquecida ao refluxo durante 4 horas, tempo após o qual o solvente foi removido. Etanol (50 mL) e boroidreto de sódio (1.25 g, 33 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e em seguida dividida

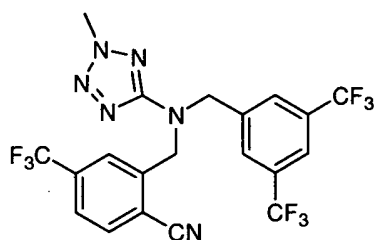
entre NH₄Cl saturado (50 mL) e acetato de etila (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (50 mL), secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas para produzir o composto título como um sólido branco (4,7 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,2 (s, 3 H) 4,7 (s, 1 H) 4,7 (s, 1 H) 5,0 (t, J = 6,0 Hz, 1 H) 7,8 (s, 1 H) 7,9 (s, 2 H). MS (ES⁺) Calculada: 325,08, Encontrada: 325,8 (M+1).

Preparação 6: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

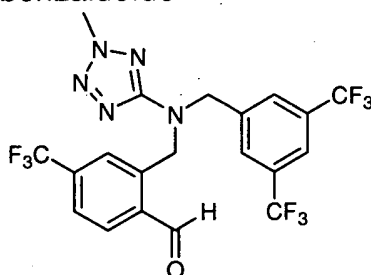


A uma solução de N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (3,9 g, 12 mmol) em THF (50 mL) em temperatura ambiente foi adicionado terc-butoxido de potássio (KOtBu) (13,2 mL de solução a 1M, 13,2 mmol) seguido por 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzeno (4 g, 12,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. KOtBu adicional em THF (13,2 mL de solução a 1M, 13,2 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi dividida entre água (50 mL) e acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl saturado (50 mL), secadas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel) (eluído com 3:1 hexano - acetato de etila) para produzir o composto título (4,72 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,2 (s, 3 H) 4,8 (s, 2 H) 4,9 (s, 2 H) 7,4 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H) 7,5 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 7,7 (m, 3 H) 7,8 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 561,02, Encontrada: 561,7 (M+1).

Preparação 7: 2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzonitrilo



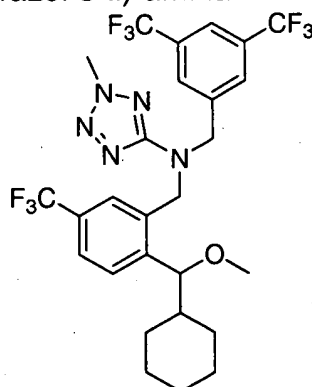
- Uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (6 g, 10.6 mmol) em DMF (20 mL) em temperatura ambiente foi desoxigenada borbulhando gás de nitrogênio através da solução durante 10 minutos. Cianeto de cobre
- 5 (CuCN) (1,14 g, 12,8 mmol) foi adicionado a uma mistura reacional e ela foi aquecida para 170°C durante 16 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada duas vezes com solução de cloreto de amônio aquosa saturada e em seguida lavada com salmoura. Ela foi secada sobre sulfato de sódio e concentra-
- 10 da. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (sílica gel, 320g) (eluído em um gradiente de 5 - 25% acetato de etila e hexano) para fornecer 2.59 g (95%) do composto título como óleo amarelo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.2 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 4.9 (s, 2 H) 7.6 (dd, 1 H) 7.7 (s, 2 H) 7.8 (s, 2 H) 7.8 (dd, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 508.1, Encontrada: 509.2 (M+1).
- 15 Preparação 8: 2-(((3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-4-trifluorometil-benzaldeído



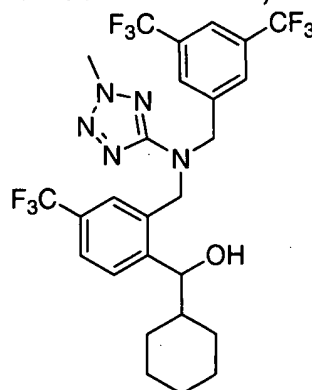
- Uma solução de 2-(((3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-4-trifluorometil-benzonitrilo (5,45 g, 10,7 mmol) em diclorometano foi resfriada para -20°C com um banho de acetona/gelo seco.
- 20 A esta solução 7,5 mL de uma solução a 1,5 M de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) (11.25 mmol) em tolueno foram adicionados gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 4 horas enquanto o banho de gelo aquecido para a temperatura ambiente. A reação foi resfriada para 0°C em

banho de gelo e gelo sólido (aprox. 8g) foi cuidadosamente adicionado à mistura reacional, que foi em seguida agitada vigorosamente durante 12 horas ao mesmo tempo que aquecendo para temperatura ambiente. Diclorometano foi adicionado à mistura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e em seguida concentrada para fornecer um óleo amarelo. O produto cru foi absorvido sobre sílica gel (120g) e purificado por cromatografia *flash* de fase normal (Gradiente ISCO 5 - 25 % de acetato de etila / hexano) para fornecer 4,4 g (80%) do composto título como um óleo amarelo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,2 (s, 3 H) 4,8 (s, 2 H) 5,2 (s, 2 H) 7,5 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H) 7,78 (m, 1 H) 7,9 (dd, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 511.1, Encontrada: 512.2 ($\text{M}+1$).

Exemplo 1: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



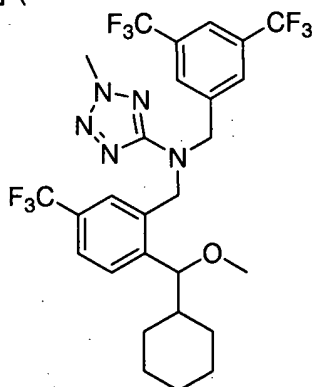
ETAPA A: Preparação de 2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metanol.



A uma solução de 2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzaldeído (244 mg, 0,48 mmol) em THF (3 mL) em 0°C foi adicionado brometo de cicloexilmagnésio (solu-

- ção a 18% em THF, 0,6 mL, 0,57 mmol) e a reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi saciada com NH_4Cl aquoso e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexano) para produzir 110 mg (39%) do composto título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,0 (m, 6 H) 1,6 (m, 3 H) 1,8 (m, 1 H) 1,9 (d, $J = 12,4$ Hz, 1 H) 2,2 (s, 1 H) 4,2 (s, 3 H) 4,6 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H) 4,8 (m, 4 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (m, 2 H) 7,6 (s, 2 H) 7,8 (s, 1 H)).
- 10 MS (ES^+) Calculada: 595,2, Encontrada: 596,4 ($\text{M}+1$).

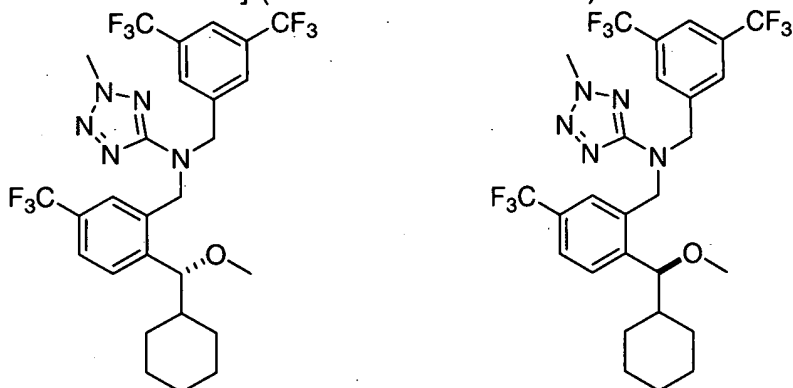
ETAPA B: Preparação de (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina.



- A uma solução de (2-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol (35,5 mg, 0,059 mmol) em THF (0,3 mL) em 0°C sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (4,8 mg, 0,12 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral). A reação foi agitada durante 30 minutos, deixando-a aquecer para a temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida tratada de uma maneira gota a gota com iodeto de metila (11 μL , 0,179 mmol) em 0°C . O banho gelado foi removido após a adição e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado utilizando-se cromatografia de sílica gel sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto título (30,1 mg, 83%) como óleo incolor. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm
- 25 1,1 (m, 6 H) 1,5 (m, 1 H) 1,6 (m, 2 H) 1,7 (m, 1 H) 1,9 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H)

3,1 (s, 3 H) 4,1 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H) 4,2 (s, 3 H) 4,7 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H) 4,7 (s, 2 H) 4,9 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,5 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,6 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 7,7 (s, 2 H) 7,8 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 609,2, Encontrada: 610,4 ($M+1$).

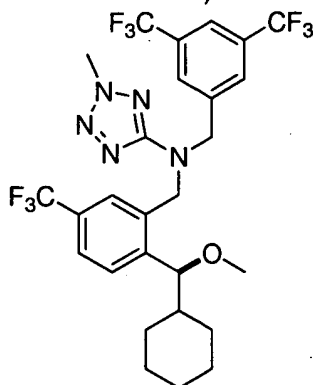
- 5 Exemplos 2 e 3: (*R*)- e (*S*)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina.



Os enantiômeros do Exemplo 1 foram preparados como segue.

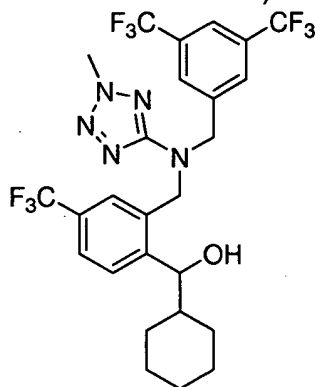
- A mistura racêmica do álcool de etapa A do Exemplo 1 (110 mg) foi dissolvida em metanol, injetada sobre uma coluna Chiralpak AD (2,1 cm x 25 cm) (Chiral Tech Inc. Westchester, PA, USA) e eluída utilizando-se heptano / 2-propanol (90:10, 20 mL/min). Enantiômero 1 (37 mg, 97,5% ee) eluído em 7,364 min, e enantiômero 2 (18,8 mg, 85% ee) eluído em 8,948 min sobre uma coluna Chiralpak AD-H. Cada enantiômero foi convertido no composto título de acordo com o procedimento descrito na Etapa B do Exemplo 1.
- 15 encontrada para cada enantiômero: 610,4 ($M+1$).

Exemplo 4: (*S*)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina.



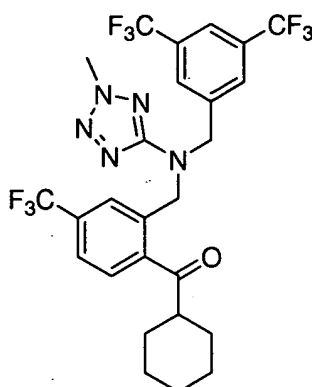
ETAPA A: Preparação de 2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-

tetrazol-5-il)-amino]-metil}-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol.



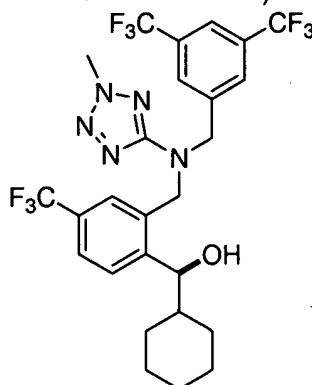
A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (de Preparação 6, 6,08 g, 10,8 mmol) em THF em 0°C foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio/cloreto de lítio (21 mL, 27 mmol) em THF. O reagente cloreto de isopropilmagnésio/cloreto de lítio foi preparado de acordo com o procedimento descrito no *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3333. A mistura foi agitada em 0°C durante 3,5 horas. Cicloexanocarboxaldeído (3,3 g, 29 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em 0°C durante 3,5 horas, saciada com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas (200 mL) foram lavadas com bicarbonato de sódio aquoso, salmoura, secadas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 65i (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título como um óleo amarelo (2,98 g, 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 - 1,17 (m, 5 H) 1,24 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 1,54 - 1,60 (m, 1 H) 1,61 - 1,67 (m, J = 2,07 Hz, 2 H) 1,73 - 1,79 (m, 1 H) 1,93 (d, J = 12,86 Hz, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 4,20 (s, 3 H) 4,65 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,70 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 4,76 (t, J = 15,35 Hz, 2 H) 4,86 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,65 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 595,2, Encontrada: 596,5 (M+1)

ETAPA B: Preparação de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanona



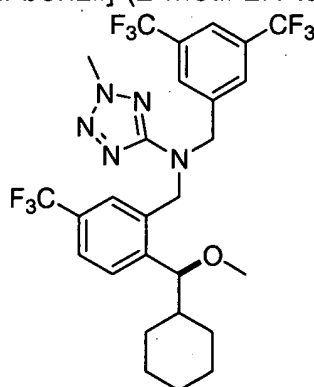
A uma solução de (2-([(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol (5,46 g, 9,17 mmol) em cloreto de metileno (150 mL) em temperatura ambiente foi adicionado periodinano Dess-Martin (4,36 g, 10,3 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, diluída com éter (50 mL) e 1 N de hidróxido de sódio (40 mL) foi adicionado. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1 N de hidróxido de sódio (2 x 40 mL), salmoura (50 mL), secadas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O cru foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 40+M (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título como um óleo amarelo pálido (5,2 g, 96%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,16 - 1,42 (m, 5 H) 1,70 (d, $J = 12,03$ Hz, 1 H) 1,80 (d, $J = 9,54$ Hz, 4 H) 2,96 - 3,05 (m, 1 H) 4,18 (s, 3 H) 4,79 (s, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,57 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,72 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 593,2, Encontrada: 594,5 ($\text{M}+1$)

ETAPA C: Preparação de (S)-2-([(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol



Uma mistura de $[\text{IrHCl}_2(\text{COD})]_2$ (54,4 mg, 0,073 mmol) e (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis[2-(difenilfosfino)benzil]cicloexano-1,2-diamina (44,8 mg, 0,067 mmol) em isopropanol foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metanona em isopropanol foi adicionada à mistura seguida por hidróxido de potássio (44,8 mg, 0,799 mmol) e agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Isopropanol foi removido em vácuo e o produto cru foi purificado sobre coluna de sílica Biotage 40+M, eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano, para fornecer 3,7 g. (92%) do composto título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,92 - 1,17 (m, 5 H) 1,24 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 1,54 - 1,60 (m, 1 H) 1,61 - 1,67 (m, $J = 2,07$ Hz, 2 H) 1,73 - 1,79 (m, 1 H) 1,93 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 4,20 (s, 3 H) 4,65 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 4,70 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 4,76 (t, $J = 15,35$ Hz, 2 H) 4,86 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,65 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 595,2, Encontrada: 596,5 ($\text{M}+1$). 95,9% ee determinado por HPLC quiral sobre Chiralpak AD-H (4,6 mm x 25 cm) eluído em 6,912 min utilizando-se 90/10 de heptano/IPO (1 mL/min).

ETAPA D: Preparação de (S)-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



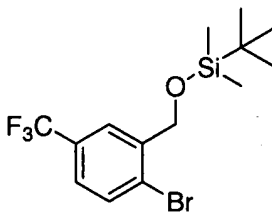
A uma solução de (S)-(2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metanol (1,81 g, 3,04 mmol) em THF (20 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 254,4 mg, 6,4 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, resfriada para 0°C e iodeto de

metila (1,31 g, 9,2 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Água (10 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e concentradas em vácuo.

- 5 O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+M (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título como um óleo incolor (1,77 g, 96%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,93 - 1,14 (m, 5 H) 1,18 (d, $J = 10,79$ Hz, 1 H) 1,43 - 1,54 (m, 1 H) 1,59 - 1,65 (m, $J = 4,56$ Hz, 2 H) 1,68 - 1,74 (m, $J = 2,49$ Hz, 1 H) 1,90 (d, $J = 12,03$ Hz, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 4,08 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 10 4,71 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 4,88 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,49 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 609,2, Encontrada: 610,5 ($\text{M}+1$). $[\alpha]_D^{20} = -36,49$ deg ($c = 10,05$ mg/mL, acetona)

- 15 **Determinação de configuração absoluta de (S)-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina**

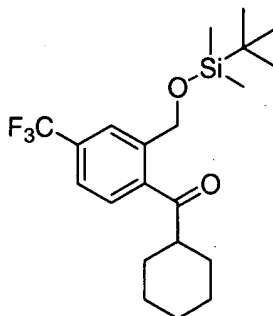
ETAPA A: Preparação de (2-bromo-5-trifluorometil-benzilóxi)-terc-butil-dimetil-silano



- 20 A uma solução de (2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol (de Preparação 2, 10 g, 39 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado imidazol (5,87 g, 86,3 mmol) seguido por cloreto de t-butildimetilsilila (7,11 g, 47,2 mmol) e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo 25 foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+M (eluído com 0-20% de acetato de etila em heptano) (5CV), 20% (1CV) para fornecer um óleo incolor (14 g, 97%) do composto título. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

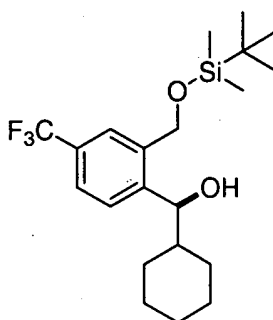
ppm 0,15 (s, 6 H) 0,98 (s, 9 H) 4,75 (s, 2 H) 7,36 (m, 1 H) 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H)). GCMS : 311 (M-57, t-bu).

ETAPA B: Preparação de [2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metanona



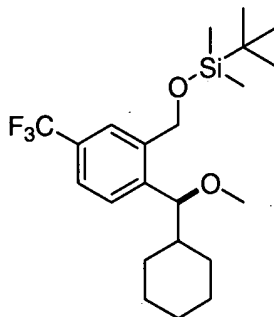
- 5 A uma solução de (2-bromo-5-trifluorometil-benzilóxi)-terc-butil-dimetil-silano (3,69 g, 10 mmol) em THF (35 mL) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de magnésio de isopropila/cloreto de lítio (21 mL, 1,5 M, 30,5 mmol) em THF. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Transmetalização foi seguida por GC-MS. A mistura reacional
- 10 foi resfriada para -78°C e CuCN·2LiCl (10 ml, 1 M, 10,0 mmol) foi adicionado e agitado durante 30 minutos. Cloreto de cicloexanocarbonila (2,93 g, 20,0 mmol) em 3 ml de THF foi adicionado à mistura reacional. A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação foi saciada vertendo-se em cloreto de amônio aquoso saturado em solução de hidróxido de amônio e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas (200 mL) foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O produto cru foi purificado sobre coluna Biotage (40+M), eluindo com acetato de etila em heptano, iniciando com 0-20% (10CV), 20% (2CV) para
- 20 produzir o composto título (4,5 g, 41,5%) como óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,09 (s, 6 H) 0,9 (s, 9 H) 1,2 (m, 4 H) 1,7 (m, 4 H) 2,4 (m, 2 H) 3,1 (m, 1 H) 4,8 (s, 2 H) 7,5 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,7 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 8,0 (s, 1 H). GCMS : Calculada: 400, Encontrada: 343 (M-57, t-bu).

- ETAPA C: Preparação de (S)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metanol
- 25



- Uma mistura de $[\text{IrHCl}_2(\text{COD})]_2$ (33 mg, 0,044 mmol) e (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis[2-(difenilfosfino)benzil]cicloexano-1,2-diamina (29 mg, 0,044 mmol) em isopropanol (37 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Uma solução de [2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metanona (1,6 g, 4 mmol) em isopropanol (5 mL) foi adicionada à mistura seguida por hidróxido de potássio (28 mg, 0,5 mmol) e agitada durante 16 horas. Isopropanol foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+M eluído com acetato de etila em heptanos, 0% (1CV), 2-20% (10CV), 20% (2CV) para produzir o composto título (1,4 g, 87%) como óleo incolor. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,09 (s, 6 H) 0,9 (s, 9 H) 1,2 (m, 3 H) 1,6 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H) 1,7 (m, 4 H) 2,0 (m, 1 H) 2,2 (m, 1 H) 2,4 (m, 1 H) 4,5 (m, 1 H) 4,7 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H) 4,8 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H) 7,5 (d, $J = 1,2$ Hz, 2 H) 7,6 (s, 1 H). SFC quiral, Tempo de retenção = 1,93 min. indica que o produto é 95,0% ee. $[\alpha]_D^{20} = -12,99$ deg ($c = 9,5$ mg/mL, acetona)

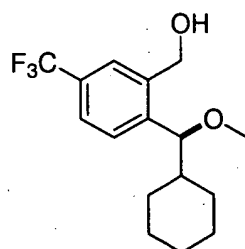
ETAPA D: Preparação de (S)-terc-butil-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzilóxi]-dimetil-silano



- A uma solução de (S)-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metanol (1,4 g, 3,5 mmol) em THF (3 mL) em 0°C sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (278 mg, 7,0 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral). A reação foi agitada durante 30 minutos, dei-

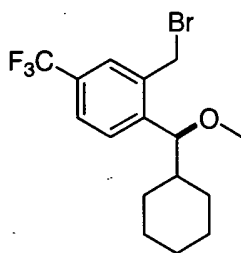
xando-a aquecer para a temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida tratada de uma maneira gota a gota com iodeto de metila (1,5 g, 650 μ L, 10,4 mmol) em 0°C. O banho gelado foi removido após a adição e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Éter etílico foi adicionado e a reação foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna Biotage 25+S, eluindo com acetato de etila em heptano, 2-30% (10CV) e 30% (3CV) para produzir o composto título (1,0 g, 88%) como óleo incolor. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,08 (s, 6 H) 0,9 (s, 9 H) 1,2 (m, 3 H) 1,6 (m, 2 H) 1,7 (m, 4 H) 2,0 (d, $J = 12,8$, 1 H) 2,2 (m, 1 H) 3,1 (s, 3 H) 4,0 (d, $J = 7,5$, 1 H) 4,0 (d, $J = 13,7$, 1 H) 4,7 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H) 7,4 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,5 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H).

ETAPA E: Preparação de (S)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-fenil]-metanol



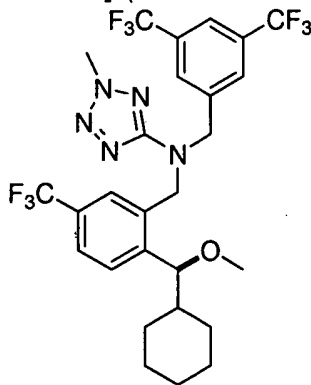
A uma solução de (S)-terc-butil-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzilóxi]-di-rnetil-silano (1,13 g, 2,4 mmol) em THF (5 mL) foi adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio (4,8 ml, 1 M, 4,8 mmol) em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e purificada sobre coluna Biotage 25+M, eluindo com 0-30% de acetato de etila em heptano (10 CV), 30% (2 CV) para produzir o composto título (0,6 g, 73%) como óleo incolor. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,8 m (m, 2 H) 1,1 (m, 4 H) 1,3 (m, 1 H) 1,5 (m, 2 H) 1,6 (m, 1 H) 2,0 (d, $J = 12,9$, 1 H) 2,3 (m, 1 H) 3,1 (s, 3 H) 4,0 (d, $J = 7,9$, 1 H) 4,7 (dd, $J = 13,7$ & 7,5 Hz, 2 H) 7,3 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H) 7,4 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H) 7,7 (s, 1 H).

ETAPA F: Preparação de (S)-2-bromometil-1-(cicloexil-metóxi-metil)-4-trifluorometil-benzeno



A uma solução de (*S*)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-fenil]-metanol (340 mg, 1,2 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) em 0°C foi adicionado tetrabrometo de carbono (485 mg, 1,46 mmol) e agitada durante 10 minutos seguido por adição de trifenilfosfina (383 mg, 1,46 mmol). A reação foi agitada em 0°C durante 1 hora e deixada aquecer para a temperatura ambiente e agitada durante 16 horas. A reação foi concentrada em vácuo e purificada sobre coluna Biotage 25+S eluindo com 0-20% de acetato de etila em heptano (10 CV), 20% (2CV), para produzir o composto título (270 mg, 66%) como um óleo incolor. Este óleo solidificou-se em repouso e foi recristalizado de hexano para produzir cristais (ponto de fusão = 43 - 45°C), os quais foram submetidos à cristalografia de raio X para estabelecer a configuração absoluta. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (m, 4 H) 1,3 (m, 2 H) 1,6 (m, 3 H) 1,7 (m, 1 H) 2,0 (d, J = 12,6, 1 H) 3,2 (s, 3 H) 4,2 (d, J = 7,9, 1 H) 4,5 (d, J = 10,3 Hz, 1 H) 4,6 (d, J = 10,3 Hz, 1 H) 7,4 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,5 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,6 (s, 1 H). [α]_D²⁰ = - 50 deg (c = 11,5 mg/mL, acetona).

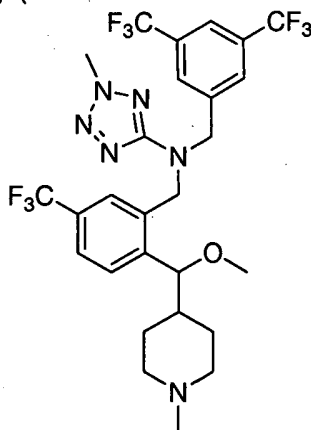
ETAPA G: Preparação de (*S*)-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



A uma solução de N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (26,7 mg, 0,082 mmol) em DMF (1 mL) em 0°C sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (6 mg, 0,1 mmol, 60% de dispersão em

óleo mineral). A reação foi agitada durante 30 minutos ao mesmo tempo que deixando-a aquecer para a temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida tratada com (S)-2-bromometil-1-(cicloexil-metóxi-metil)-4-trifluorometil-benzeno (25 mg, 0,068 mmol) em 0°C. O banho gelado foi removido após a adição e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S, eluindo com acetato de etila em heptano, 0-30% (10CV) e 30% (3CV) para produzir o composto título (20 mg, 48%) como óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (m, 4 H) 1,2 (m, 2 H) 1,46 (m, 1 H) 1,57 (m, 2 H) 1,61 (m, 1 H) 1,90 (d, J = 12,4, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 4,08 (d, J = 7,1, 1 H) 4,2 (s, 3 H) 4,70 (d, J = 15,7, 1 H) 4,89 (d, J = 15,7, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,50 (d, 7,9, 1 H) 7,55 (d, J = 7,9, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). $[\alpha]_D^{20} = -26,6$ deg (c = 13 mg/mL, acetona).

Exemplo 5: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[metóxi-(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

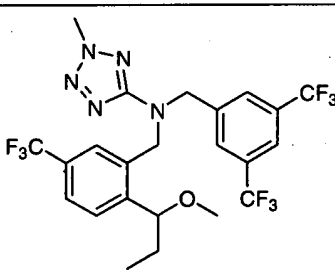
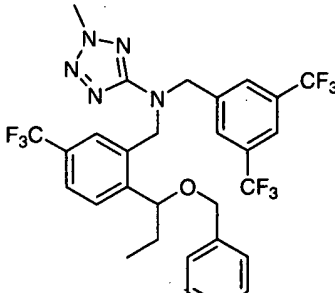


A uma solução do aldeído de Preparação 8 (0,230 g, 0,45 mmol) em THF (3 mL) a -78°C foi adicionada uma solução de THF, cloreto de 1-metilpiperidina-4-magnésio (0,21 g, 1,35 mmol) (Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 47 (11), 3077-93, 1982), e a solução foi agitada durante 3 horas quando aquecida para a temperatura ambiente. A mistura reacional foi saciada com NH₄Cl saturado e extraída com CHCl₃. O extrato foi secado, concentrado e purificado sobre sílica gel para fornecer o álcool

desejado. MS (ES⁺) Calculada: 610,53, Encontrada: 611,5 (M+1).

- A uma solução de THF (1 mL) do álcool acima (0,024 g, 0,038 mmol) foi adicionado NaH (0,0017 g, 0,042 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral) e a suspensão resultante foi agitada durante 30 minutos. Uma solução de THF (1 mL) de 4-toluenossulfonato de metila (0,008 g, 0,042 mmol) foi adicionada e a mistura foi refluxada durante 12 horas. A solução foi resfriada para a temperatura ambiente e foi saciada com NH₄Cl saturado e extraída com CH₂Cl₂. O extrato foi secado, concentrado e purificado para produzir o composto título. MS (ES⁺) Calculada: 624,55, Encontrada: 625,3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,8 (s, 1 H), 7,63 (s, J = 8,3 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,38 (s, 1 H), 4,90 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 4,70 (q, J = 14 Hz, 4H), 4,20 (s, 3 H), 4,12 (d, J = 7 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H), 2,80 (d de d, J = 16 Hz, 2 H), 2,2 (s, 3 H), 1,92 (d, J = 12 Hz, 1H), 1,77 (d de t, J = 21, 12 Hz, 4 H), 1,5 (m, 1 H), 1,38 (m, 2 H), 1,05 (m, 1 H).

- De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, e utilizando-se reagentes de alquilação e Grignard correspondentes, os Exemplos 6 a 15 foram preparados:

Exemplo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
6	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		555,2	556,1
7	[2-(1-Benzilóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		631,2	632,1

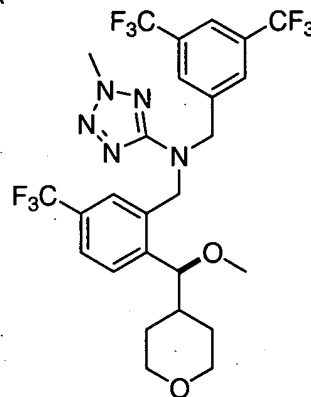
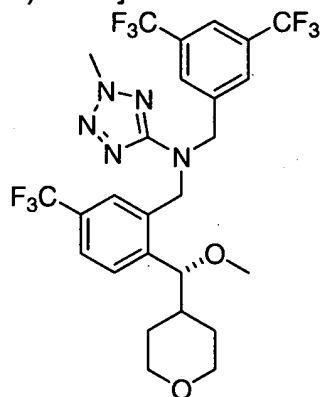
Exemplo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
8	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		567,2	568,3
9	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(metóxi-fenil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		603,2	604,3
10	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-2-fenil-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		617,2	618,1
11	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		623,2	624,4
12*	(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		623,2	624,1

Exemplo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
13**	(S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		623,2	624,1
14	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		581,2	582,3
15	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-[metóxi-(tetraidro-piran-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		611,2	612,3

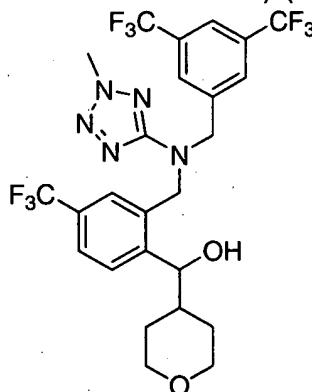
* Para o Exemplo 12: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 - 1,19 (m, 6 H) 1,07 (t, $J = 7,05$ Hz, 3 H) 1,43 - 1,53 (m, 1 H) 1,57 - 1,64 (m, 2 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 1,94 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 3,04 - 3,22 (m, 2 H) 4,16 (d, $J = 7,47$ Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,71 (s, 2 H) 4,72 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 4,88 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,49 - 7,57 (m, 2 H) 7,65 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H)

**Para o Exemplo 13: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 - 1,19 (m, 6 H) 1,07 (t, $J = 7,05$ Hz, 3 H) 1,42 - 1,53 (m, 1 H) 1,59 - 1,65 (m, 2 H) 1,67 - 1,75 (m, 1 H) 1,94 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 3,03 - 3,21 (m, 2 H) 4,16 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,71 (s, 2 H) 4,72 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 4,88 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 2 H) 7,65 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H)

Exemplos 16 e 17: (*R*) e (*S*)(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[metóxi-(tetraidro-piran-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



ETAPA A: Preparação de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-(tetraidro-piran-4-il)-metanol

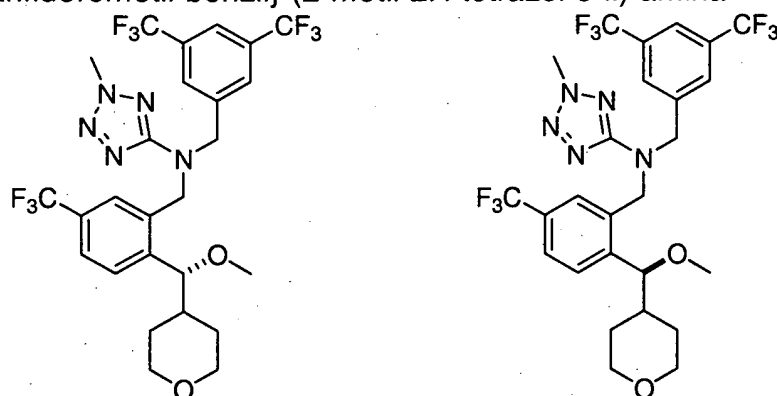


- 5 A uma suspensão de magnésio em THF foi adicionado iodo seguido por 4-clorotetraidropirano em THF em 65°C. Pequena quantidade de brometo de metilmagnésio (3 gotas) foi adicionada para iniciar a reação. A mistura foi agitada em 65°C durante 1,5 hora, resfriada para a temperatura ambiente.
- 10 2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzaldeído em THF foi tratado com cloreto de trimetilsilila e agitado em temperatura ambiente durante 1 hora. O Grignard foi em seguida adicionado ao aldeído em THF em 0°C por meio de seringa. A mistura foi agitada em 0°C durante 1,5 hora, saciada com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas
- 15 combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 0-50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como uma espuma amarela pálida

(91,6 mg, 52%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (d, $J = 13,28$ Hz, 1 H) 1,27 - 1,37 (m, 1 H) 1,40 - 1,52 (m, 1 H) 1,77 - 1,89 (m, 2 H) 2,51 (s, 1 H) 3,19 - 3,34 (m, 2 H) 3,86 (dd, $J = 11,41, 3,53$ Hz, 1 H) 3,99 (dd, $J = 11,62, 3,73$ Hz, 1 H) 4,18 (s, 3 H) 4,68 - 4,83 (m, 4 H) 4,88 (d, $J = 15,35$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,55 (s, 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 597,2, Encontrada: 598,4 ($\text{M}+1$).

A mistura de álcool racêmica foi separada por cromatografia quiral utilizando-se HPLC preparativa (Coluna: Chiralcel OJ; Dimensão: 5 cm x 50 cm; Fase móvel: 95/5 de heptano/etanol com 0,1% de DEA, Taxa de fluxo: 120 mL/minutos). Os tempos de retenção preparativos esperados para os dois enantiômeros são 26 minutos (Enantiômero 1) e 36 minutos (Enantiômero 2). Enantiômero 1: MS Calculada: 597,2, Encontrada: 598,4; 100% ee. Enantiômero 2: MS Calculada: 597,2, Encontrada: 598,4; 100% ee.

ETAPA B: (*R*) e (*S*)(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[metóxi-(tetraidro-piran-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

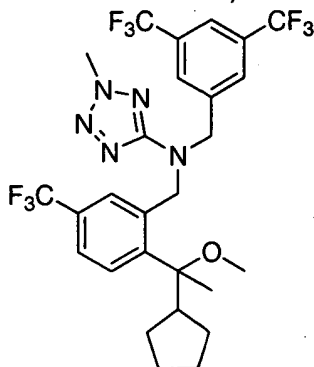


A uma solução de (2-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil)-(tetraidro-piran-4-il)-metanol (enantiômero 1 de separação quiral do álcool racêmico (ETAPA A) utilizando-se HPLC preparativa, 29,5 mg, 0,049 mmol) em THF (0,2 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 12 mg, 0,3 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, resfriada para 0°C e iodeto de metila (70 mg, 30 μL , 0,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida purificada por cromatografia sobre coluna Biotage 12+S (eluída com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como

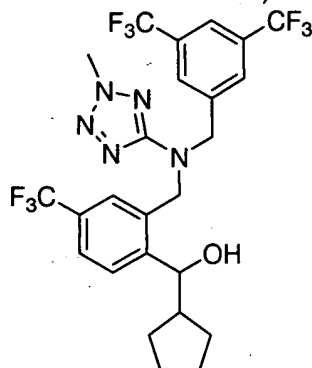
um óleo incolor (22 mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 (d, $J = 12,45$ Hz, 1 H) 1,32 - 1,51 (m, 2 H) 1,69 - 1,83 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,86 (dd, $J = 11,41, 3,53$ Hz, 1 H) 3,97 (dd, $J = 11,62, 4,15$ Hz, 1 H) 4,15 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,70 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 4,71 (d, $J = 5,39$ Hz, 2 H) 4,91 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,51 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J = 9,13$ Hz, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 611,2, Encontrada: 612,5 ($\text{M}+1$).

A uma solução de (2-[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil)-(tetraidro-piran-4-il)-metanol (enantiômero 2 de separação quiral do álcool racêmico (ETAPA A) utilizando-se HPLC preparativa, 26,4 mg, 0,044 mmol) em THF (0,2 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 12 mg, 0,3 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, resfriada para 0°C e iodeto de metila (70 mg, 30 μL , 0,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e em seguida purificada por cromatografia sobre coluna Biotage 12+S (eluída com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um óleo incolor (20,2 mg, 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 1,33 - 1,49 (m, 2 H) 1,70 - 1,83 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,16 - 3,30 (m, 2 H) 3,86 (dd, $J = 11,41, 3,53$ Hz, 1 H) 3,97 (dd, $J = 11,62, 3,73$ Hz, 1 H) 4,15 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,66 - 4,77 (m, 3 H) 4,91 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,51 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 611,2, Encontrada: 612,5 ($\text{M}+1$).

Exemplo 18: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-ciclopentil-1-metóxi-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

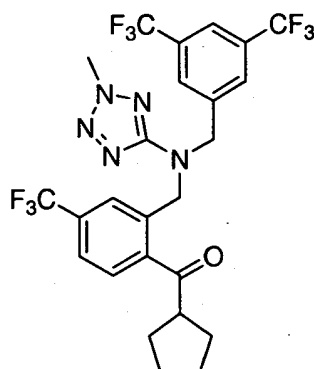


ETAPA A: Preparação de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-ciclopentil-metanol



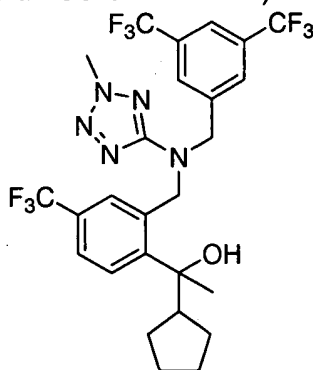
A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (117,4 mg, 0,21 mmol) em THF (0,5 mL) em 0°C foi adicionado iPrMgCl/LiCl em THF (0,35 mL, 0,7 mmol). A mistura foi agitada em 0°C durante 3 horas. Ciclopentanocarboxaldeído (41 mg, 0,42 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em 0°C durante 3 horas, saciada com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um óleo incolor (55,5 mg, 46%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,97 - 1,10 (m, 1 H) 1,33 - 1,42 (m, 1 H) 1,43 - 1,70 (m, 5 H) 1,76 - 1,86 (m, 1 H) 2,17 - 2,32 (m, 1 H) 2,56 (s, 1 H) 4,17 - 4,20 (m, 3 H) 4,69 - 4,79 (m, 3 H) 4,81 (s, 1 H) 4,90 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,52 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 581,2, Encontrada: 582,4 (M+1).

ETAPA B: Preparação de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-ciclopentil-metanona



A uma solução de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-ciclopentil-metanol (44,5 mg, 0,077 mmol) em cloreto de metileno (1,0 mL) em temperatura ambiente foi adicionado reagente periodinano Dess-Martin (35,7 mg, 0,084 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. Éter e 1 N de hidróxido de sódio foram adicionados. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo para produzir um óleo amarelo pálido (41,6 mg, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,58 - 1,72 (m, 4 H) 1,75 - 1,88 (m, 4 H) 3,48 - 3,58 (m, 1 H) 4,18 (s, 3 H) 4,81 (s, 2 H) 4,88 (s, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,57 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 2 H) 7,71 (d, 1 H) 7,73 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 579,2, Encontrada: 580,4 ($\text{M}+1$).

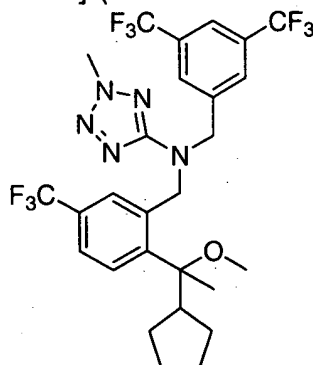
ETAPA C: Preparação de 1-(2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-1-ciclopentil-etanol



A uma solução de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-ciclopentil-metanona (112,5 mg, 0,194 mmol) em THF (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de cério (III) (71,8 mg, 0,29 mmol). A mistura foi sonicada durante 30 minutos e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi

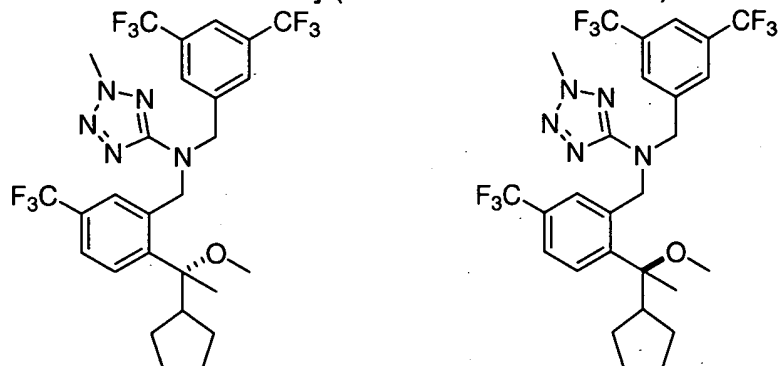
resfriada para 0°C e brometo de metilmagnésio (0,2 mL de solução a 3 M em THF, 0,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em 0°C durante 1,5 hora, saciada com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer um óleo amarelo pálido (115,2 mg, 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,30 - 1,44 (m, 2 H) 1,45 - 1,69 (m, 6 H) 1,54 (s, 3 H) 2,37 - 2,48 (m, J = 7,88, 7,88 Hz, 1 H) 2,90 (s, 1 H) 4,16 (s, 3 H) 4,83 (s, 2 H) 5,08 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 5,32 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,41 (s, 2 H) 7,71 (s, 2 H) 7,76 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 595,2, Encontrada: 596,5 (M+1).

ETAPA D: Preparação de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-ciclopentil-1-metóxi-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



A uma solução de 1-(2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-1-ciclopentil-etanol (24,8 mg, 0,041 mmol) em THF (0,2 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 8 mg, 0,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, resfriada para 0°C e iodeto de metila (30 µL, 0,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi purificada por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluída com 0-20% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título (17 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (t, J = 8,09 Hz, 2 H) 1,31 - 1,65 (m, 6 H) 1,55 (s, 3 H) 2,26 - 2,38 (m, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 4,18 (s, 3 H) 4,68 - 4,75 (m, J = 16,18 Hz, 1 H) 4,84 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 5,08 (d, J = 17,84 Hz, 1 H) 5,22 (d, J = 17,43 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,42 - 7,47 (m, 2 H) 7,71 (s, 2 H) 7,76 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 609,2, Encontrada: 610,5 (M+1).

Exemplos 19 e 20: (*R*) e (*S*)(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-ciclopentil-1-metóxi-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



Os enantiômeros do Exemplo 18 foram preparados como segue.

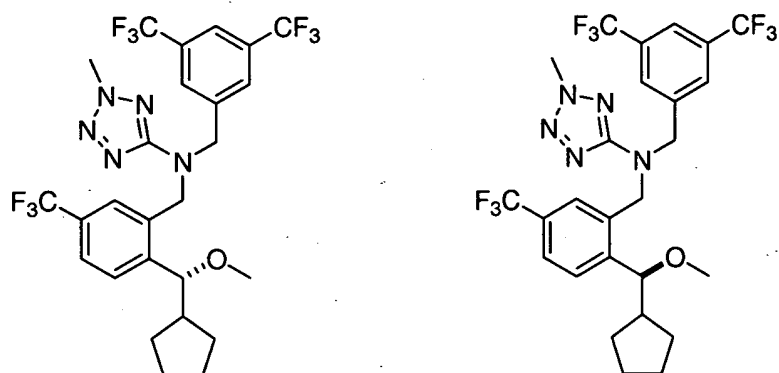
A mistura racêmica do álcool de etapa C do Exemplo 18 foi separada por
 5 cromatografia quiral utilizando-se HPLC preparativa (Coluna: ChiralPak AD;
 Dimensão: 5 cm x 50 cm; Fase móvel 98/2 de heptano/IPA; Taxa de fluxo:
 120 mL/minutos). Os tempos de retenção preparativos esperados para os
 dois enantiômeros são 19 minutos (Enantiômero 1) e 25 minutos (Enantiô-
 mero 2). Enantiômero 1: MS Calculada: 595,2, Encontrada: 100% ee. Enan-
 10 tiômero 2: MS Calculada: 595,2, Encontrada: 93,7% ee.

Cada enantiômero foi convertido no composto título de acordo com o procedimento descrito na Etapa D do Exemplo 18.

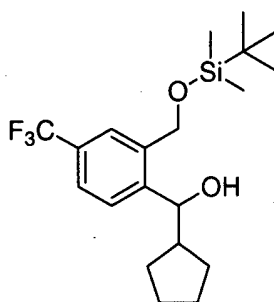
Enantiômero 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (t, $J = 8,09$ Hz, 2 H)
 1,31 - 1,65 (m, 6 H) 1,55 (s, 3 H) 2,26 - 2,38 (m, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 4,18 (s, 3
 15 H) 4,68 - 4,75 (m, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 4,84 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 5,08 (d, $J =$
 17,84 Hz, 1 H) 5,22 (d, $J = 17,43$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J = 8,71$ Hz, 1 H) 7,42 -
 7,47 (m, 2 H) 7,71 (s, 2 H) 7,76 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 609,2, Encon-
 trada: 610,5 ($\text{M}+1$).

Enantiômero 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 (t, $J = 8,09$ Hz, 2 H)
 20 1,31 - 1,65 (m, 6 H) 1,55 (s, 3 H) 2,26 - 2,38 (m, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 4,18 (s, 3
 H) 4,68 - 4,75 (m, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 4,84 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 5,08 (d, $J =$
 17,84 Hz, 1 H) 5,22 (d, $J = 17,43$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J = 8,71$ Hz, 1 H) 7,42 -
 7,47 (m, 2 H) 7,71 (s, 2 H) 7,76 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 609,2, Encon-
 trada: 610,5 ($\text{M}+1$).

25 Exemplos 21 e 22: (*R*) e (*S*)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopentil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

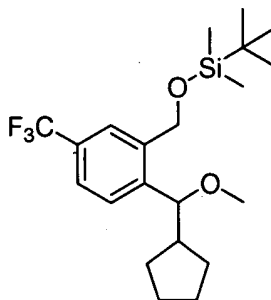


ETAPA A: Preparação de (2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)-fenil)-(ciclopentil)-metanol



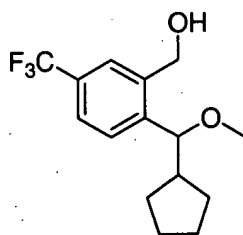
A uma solução de (2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)-fenil)-(ciclopentil)-metanona (138 mg, 0,35 mmol) em metanol (0,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado boroidreto de sódio (40,5 mg, 1,07 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Metanol foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo para produzir o composto título (126,8 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,13 (s, 3 H) 0,14 (s, 3 H) 0,94 (s, 9 H) 1,04 - 1,12 (m, 1 H) 1,43 - 1,74 (m, 6 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,30 - 2,44 (m, 1 H) 2,62 - 2,75 (m, J = 1,66 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 4,77 (d, J = 12,86 Hz, 1 H) 4,92 (d, J = 12,86 Hz, 1 H) 7,55 (s, 2 H) 7,66 (s, 1 H).

ETAPA B: Preparação de (2-(ciclopentil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano



A uma solução de (2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)-fenil)-(ciclopentil)-metanol (126,8 mg, 0,33 mmol) em THF em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (39,2 mg, 0,98 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, resfriada para 0°C e iodeto de metila (100 µL, 1,6 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-20% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título como um óleo incolor (120 mg, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,13 (s, 6 H) 0,96 (s, 9 H) 1,11 - 1,21 (m, 1 H) 1,30 - 1,40 (m, 1 H) 1,44 - 1,70 (m, 5 H) 1,77 - 1,86 (m, 1 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 3,15 (s, 3 H) 4,20 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 4,77 (d, J = 13,69 Hz, 1 H) 4,89 (d, J = 13,28 Hz, 1 H) 7,46 - 7,55 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H).

ETAPA C: Preparação de (2-(ciclopentil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol

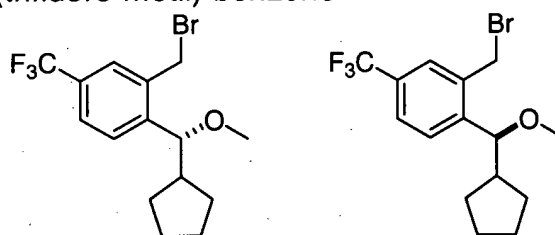


A uma solução de (2-(ciclopentil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)-dimetilsilano (120 mg, 0,298 mmol) em THF em temperatura ambiente foi adicionado TBAF em THF (1,0 M, 0,45 mL, 0,45 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-20% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto título como um óleo incolor (70 mg, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 - 1,16 (m, 1 H) 1,23 - 1,35 (m, 1 H) 1,38 - 1,69 (m, 5 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 2,19 - 2,33 (m, 1 H) 2,92 - 2,99 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 4,21 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 4,80 (s, 2 H) 7,47 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H).

A mistura racêmica foi separada por cromatografia quiral utilizando-se HPLC preparativa (Coluna: ChiralPak AD; Dimensão: 5 cm x 50

cm; Fase móvel: 98/2 de heptano/etanol, Taxa de fluxo: 120mL/minutos). Os tempos de retenção preparativos esperados para os dois enantiômeros foram 15 minutos (Enantiômero 1) e 20 minutos (Enantiômero 2). Enantiômero 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 - 1,17 (m, 1 H) 1,26 - 1,37 (m, 1 H) 1,42 - 1,72 (m, 5 H) 1,83 - 1,92 (m, 1 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 2,38 - 2,47 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 4,20 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 4,82 (d, $J = 3,73$ Hz, 2 H) 7,47 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H). Enantiômero 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 - 1,17 (m, 1 H) 1,28 - 1,36 (m, 1 H) 1,42 - 1,71 (m, 5 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,22 - 2,35 (m, 1 H) 2,36 - 2,48 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 4,20 (d, $J = 8,71$ Hz, 1 H) 4,82 (d, $J = 3,73$ Hz, 2 H) 7,47 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H).

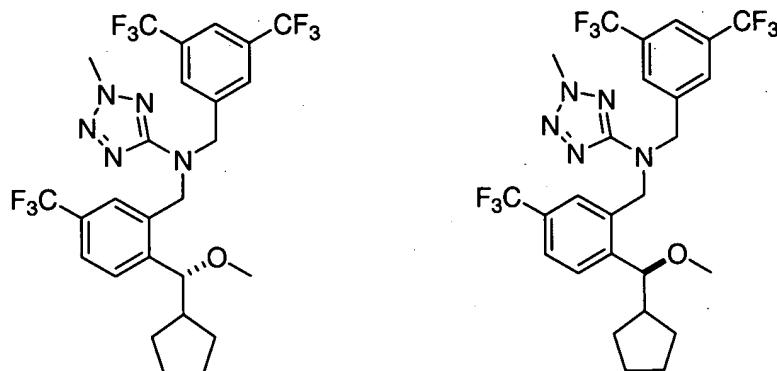
ETAPA D: Preparação de (*R*) e (*S*)-2-(bromometil)-1-(ciclopentil(metóxi)metil)-4-(trifluoro-metil)-benzeno



A uma solução de (2-(ciclopentil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (enantiômero 2 da separação quiral do racemato na ETAPA C, 23,1 mg, 0,080 mmol) e tetrabrometo de carbono (34,5 mg, 0,10 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado trifenil fosfina (27,3 mg, 0,10 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-20-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (23,1 mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 - 1,27 (m, 1 H) 1,34 - 1,44 (m, 1 H) 1,44 - 1,72 (m, 5 H) 1,78 - 1,87 (m, 1 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 4,32 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 4,57 (d, $J = 10,37$ Hz, 1 H) 4,67 (d, $J = 10,37$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,61 (s, 1 H).

O outro enantiômero do composto título foi preparado da mesma maneira utilizando-se enantiômero 1 da separação quiral do racemato na ETAPA C.

ETAPA E: Preparação de (*R*) e (*S*)-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopentil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

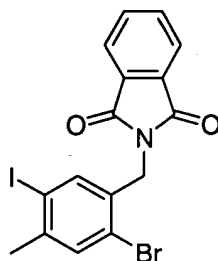


A uma solução de N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (25,7 mg, 0,078 mmol) em DMF (0,1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado hidreto de sódio (6 mg, 0,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. 2-(Bromometil)-1-(ciclopentil(metóxi)metil)-4-(trifluorometil)benzeno (Enantiômero 1 de etapa D, 23,1 mg, 0,066 mmol) em DMF (0,2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-25% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (7,5 mg, 19%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,04 - 1,16 (m, 1 H) 1,22 - 1,33 (m, 1 H) 1,38 - 1,50 (m, 3 H) 1,51 - 1,63 (m, 2 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 4,19 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 4,20 - 4,23 (m, 3 H) 4,72 (d, J = 2,49 Hz, 2 H) 4,76 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 4,90 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 595,2, Encontrada: 596,5 (M+1)

A uma solução de N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (27,2 mg, 0,084 mmol) em DMF (0,1 mL) em temperatura ambiente foi adicionado hidreto de sódio (6 mg, 0,2 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. 2-(Bromometil)-1-(ciclopentil(metóxi)metil)-4-(trifluorometil)benzeno (Enantiômero 2 de etapa D, 24,5 mg, 0,070 mmol) em DMF (0,2 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Bio-

tage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (18,6 mg, 45%). O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer um óleo incolor (18,6 mg, 45%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,04 - 1,15 (m, 1 H) 1,23 - 1,33 (m, 1 H) 1,38 - 1,63 (m, 5 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 2,03 - 2,11 (m, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 4,19 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,72 (d, $J = 2,90$ Hz, 2 H) 4,76 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 4,90 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 595,2, Encontrada: 596,5 ($\text{M}+1$).

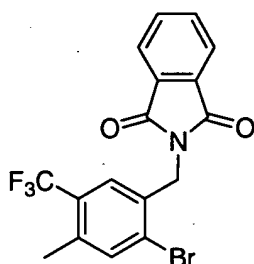
10 Preparação 9: 2-(2-Bromo-5-iodo-4-metilbenzil)isoindolina-1,3-diona



A uma solução de 5-bromo-2-iodo tolueno (512 mg, 1,72 mmol) em ácido trifluoroacético (5 mL) foi adicionado N-(hidroximetil)ftalimida (305 mg, 1,72mmol). A mistura desenvolveu uma cor rosa. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 22 horas em seguida ácido sulfúrico concentrado (1 mL) foi adicionado. A solução homogênea foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. Água foi adicionada e o sólido precipitado coletado por filtração e secado em uma corrente de ar (0,776 gm). Este material, que por análise de NMR de próton continha aproximadamente 15% de um produto isomérico, foi levado para o procedimento seguinte sem outra purificação. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (m, 2H) 7,76 (m, 2H) 7,5 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 4,84 (s, 2H) 2,31 (s, 3 H).

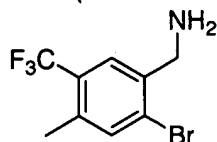
GC-MS calculada 455, encontrada 455.

Preparação 10: 2-(2-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)isoindolina-1,3-diona



A uma solução de 2-(2-bromo-5-iodo-4-metilbenzil)isoindolina-1,3-diona (560 mg, 1,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado iodeto de cobre (467,6 mg, 2,45 mmol) e fluoreto de potássio (291,1 mg, 4,91 mmol). A solução foi aquecida para 120°C. Após 20 minutos, metil-
 5 2-cloro-2,2-difluoroacetato (709,71 mg, 4,91 mmol) foi adicionado à suspensão laranja e o aquecimento foi continuado durante 8 horas. Após cerca de 30 minutos, evolução do gás foi observada e a solução tornou-se amarela. Após resfriamento, a mistura foi vertida em água (50 mL), formando uma emulsão, a qual foi adicionado diclorometano (300 mL). A mistura foi agitada
 10 durante 20 minutos em seguida filtrada através de uma almofada de Celita®, enxagüando completamente com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com 25 mL de HCl a 2 N, secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para um sólido amarelo (510 mg). Este material foi recristalizado de etanol quente (30 mL) em seguida deixado descansar em temperatura ambiente durante 72 horas. Os cristais foram coletados
 15 por filtração e enxagüados com etanol para fornecer um sólido cristalino branco (314 mg). Purificação final foi obtida por recristalização de acetonitrilo quente para fornecer o composto título (200 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (m, 2 H) 7,74 (m, 2H) 7,50 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 4,84 (s, 2 H) 2,32 (s, 3 H). GC-MS calculada 398, encontrada 376 (M-F).

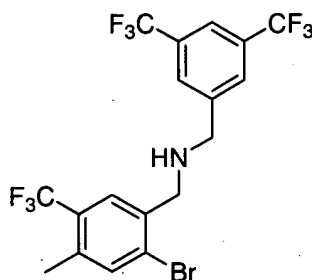
Preparação 11: (2-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)metanamina



Uma mistura de 2-(2-bromo-5-iodo-4-metilbenzil)isoindolina-1,3-diona (460 mg, 1,15 mmol) e hidrato de hidrazina (148,1 mg, 4,62 mmol) foi aquecida ao refluxo durante 1 hora e os voláteis removidos sob pressão re-
 25 duzida. Ao resíduo foi adicionado hidróxido de sódio a 1 M (50 mL) e diclo-

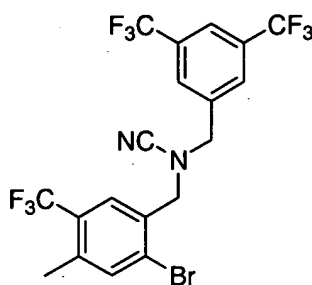
rometano (40 mL). A mistura foi agitada durante 20 minutos em seguida filtrada através de um funil de vidro sinterizado, enxagüando com diclorometano. A camada orgânica foi separada, a camada aquosa extraída com diclorometano (2 x 75 mL) e os orgânicos combinados secados com sulfato de magnésio anidro e concentrados até a secura sob pressão reduzida. Este material foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 4 gm (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com acetato de etila) para produzir o composto título (0,189 gm, 84,6%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 3,93 (s, 2H) 2,51 (s, 3 H)

- 10 Preparação 12: N-(2-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metanamina



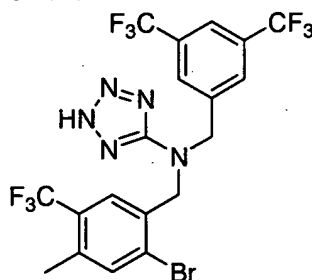
- Uma mistura de (2-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)fenil)metanamina (189 mg, 0,705 mmol) e 3,5-bistrifluorometil benzaldeído (170 mg, 0,705 mmol) em tolueno anidroso (10 mL) foi aquecida ao refluxo durante 3 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (25 mL). Triacetoxiboroidreto de sódio (373,5 mg, 1,76 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente. A mistura foi vertida em uma mistura de NaHCO_3 saturado (50 mL) e acetato de etila (50 mL) e agitada durante 30 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada para fornecer o composto título (98,4%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (s, 2H) 7,76 (s, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 3,92 (s, 2H) 3,89 (s, 2H) 2,44 (s, 3 H)

- 25 Preparação 13: (2-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)benzil) cianamida



N-(2-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metanamina (89 mg, 0,180 mmol) foi dissolvido em metanol (10 mL). A esta solução foi adicionado carbonato de sódio (53,9 mg, 0,396 mmol) seguido por brometo de cianogênio (5,0 M de solução em acetonitrilo, 21,9 mg, 0,041 mL, 0,207 mmol). A solução agitada em temperatura ambiente durante 20 horas em seguida concentrada sob pressão reduzida até a secura. O resíduo foi dividido entre água (10 mL) e acetato de etila (50 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL), os orgânicos foram combinados e secados com sulfato de sódio anidroso, filtrados, e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto título (97,5%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (s, 1 H) 7,72 (s, 2H) 7,54 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 4,34 (s, 4H) 2,45 (s, 3 H). LC-MS calculada 519, encontrada 520 (M+H)

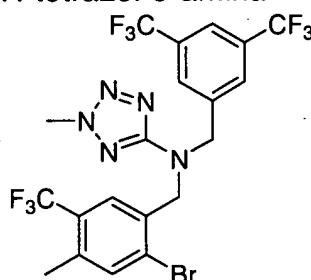
Preparação 14: N-(2-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-amina



A uma solução de (2-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)cianamida (80 mg, 0,154 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionado cloridrato de trietilamina (63,62 mg, 0,462 mmol) e azida de sódio (30,05 mg, 0,462 mmol). A mistura foi aquecida para 115°C durante 18 horas, resfriada, em seguida 0,1 N de cloreto de hidrogênio (30 mL) foi adicionado a uma mistura e agitada durante 30 minutos. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 30 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidroso, filtradas, e concentradas

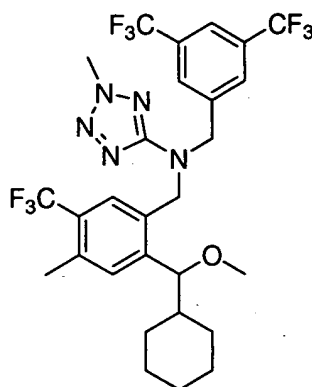
até a secar sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 25-100% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título (66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1 H) 7,59 (s, 2H) 7,43 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 4,80 (s, 2H) 4,77 (s, 2H) 2,37 (s, 3 H). LC-MS calculada 562, encontrada 563 (M+H)

Preparação 15: N-(2-Bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

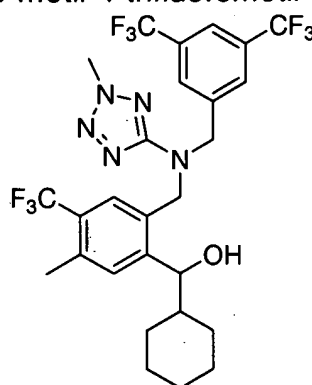


A uma solução de N-(2-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-amina (76 mg, 0,135 mmol) em THF anidro (5 mL) foram adicionados carbonato de sódio (28 mg, 0,270 mmol) e N,N-dimetilformamida (1 mL) seguido por sulfato de dimetila (34 mg, 0,270 mmol). A solução foi aquecida para 70°C durante 18 horas em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (20 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e os orgânicos combinados foram lavados com água (3 x 20 mL). Os orgânicos combinados foram secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o composto título (76 mg, 97,5%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1 H) 7,62 (s, 2H) 7,44 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 4,79 (s, 2H) 4,76 (s, 2H) 4,20 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H). LC-MS calculada 576 encontrada 577 (M+H)

Exemplo 23: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-4-metil-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

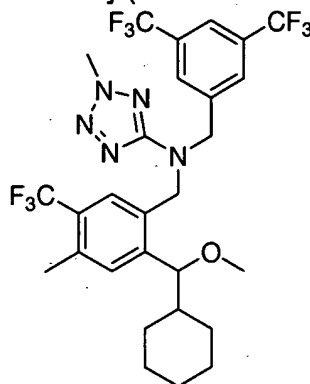


Etapa 1: Preparação de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol



A uma solução de N-(2-bromo-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (20 mg, 0,035 mmol) em THF (0,2 mL) em 0°C foi adicionado iPrMgCl/LiCl (0,075 mL, 0,11 mmol). A mistura foi agitada em 0°C durante 3 horas e cicloexanocarboxaldeído (9,3 mg, 0,083 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em 0°C-temperatura ambiente durante 2 horas, saciada com cloreto de amônio aquoso e diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi filtrada através de uma almofada curta de sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (8,6 mg, 41%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,91 - 1,32 (m, 6 H) 1,52 - 1,60 (m, 1 H) 1,61 - 1,67 (m, 2 H) 1,77 (d, 1 H) 1,95 (d, J = 12,86 Hz, 1 H) 2,19 (d, J = 3,32 Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 4,19 (s, 3 H) 4,61 (dd, J = 7,47, 2,90 Hz, 1 H) 4,67 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 4,64 - 4,79 (m, 2 H) 4,82 (d, J = 15,35 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,63 (s, 2 H) 7,76 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 609,2, Encontrada: 610,56 (M+1)

Etapa 2: Preparação de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-4-metil-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

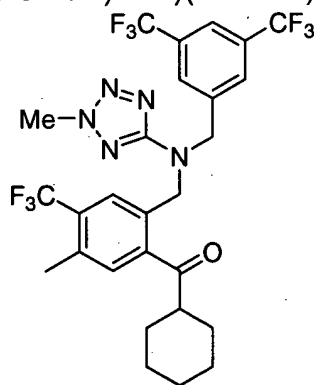


A uma solução de (2-[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol (8
 5 mg, 0,01 mmol) em THF (0,15 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (4,2 mg, 0,11 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Iodeto de metila (10 µL, 0,2 mmol) foi adicionado em 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi saciada com metanol e purificada por cromatografia sobre coluna de sílica Biota
 10 ge 12+S (eluída com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (3,6 mg, 40%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 - 1,20 (m, 6 H) 1,41 - 1,51 (m, 1 H) 1,61 (d, J = 8,71 Hz, 2 H) 1,67 - 1,74 (m, 1 H) 1,93 (d, J = 11,62 Hz, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 4,04 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,63 - 4,72 (m, 3 H) 4,84 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1
 15 H) 7,30 (s, 1 H) 7,63 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 623,2, Encontrada: 624,6 (M+1)

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 23 e utilizando-se o reagente aldeído e brometo de arila correspondente, o Exemplo 24 foi preparado.

Exemplo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
24	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-3-piridin-3-il-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		532,2	533,6

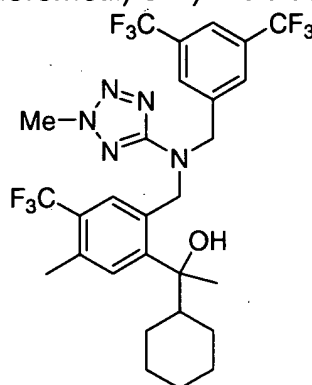
Preparação 16: (2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-5-metil-4-(trifluorometil)fenil)(cicloexil)metanona



A uma solução de (2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-5-metil-4-(trifluorometil)fenil)(cicloexil)metanol (53 mg, 0,086 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado o periodinano Dess-Martin (47,9 mg, 0,113 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. Éter dietílico (20 mL) foi adicionado à solução seguido por 2 M de NaOH (5 mL). As camadas foram separadas, a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto título como uma goma amarela (52,2 mg). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1 H) 7,62 (s, 2H) 7,48 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 4,76 (s, 4 H) 4,18 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 1,80 (d, J = 10,0 Hz, 4 H)

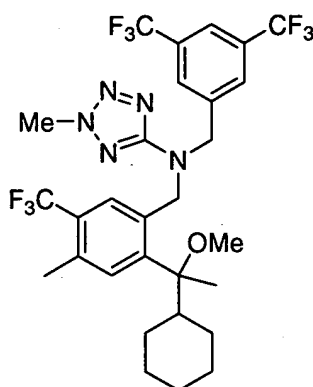
1,22 (m, 7 H). LC-MS calculada 607,5, encontrada 608,6 (M+H).

Preparação 17: 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-5-metil-4-(trifluorometil)fenil)-1-cicloexiletanol



- A uma solução de (2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-5-metil-4-(trifluorometil)fenil)(cicloexil)metanona (52 mg, 0,085 mmol) em THF anidroso (10 mL) sob nitrogênio em 0°C foi adicionado brometo de metilmagnésio (3,0 M de solução em THF, 25,6 mg, 0,114 mL, 0,342 mmol). A solução foi agitada em 0°C durante 30 minutos, em seguida aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 1,5 hora. A solução foi em seguida vertida em uma mistura de 2 N de ácido hidrocloreto (10 mL) e acetato de etila (20 mL). A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos em seguida as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). A camada orgânica combinada foi secada com sulfato de sódio anidroso, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O produto cru foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 1-50% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título (97,2%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1 H) 7,68 (s, 2H) 7,33 (s, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 5,39 (d, J = 16,17 Hz, 1 H) 4,82 (d, J = 15,76 Hz, 1 H) 4,77 (s, 2H) 4,15 (s, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 1,62 (m, 6 H) 1,24 (s, 3 H) 1,04 (m, 5H). LC-MS calculada 623,5, encontrada 624,6 (M+H)

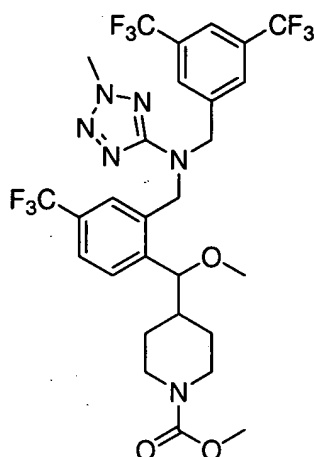
Exemplo 25: N-(2-(1-cicloexil-1-metoxietil)-4-metil-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



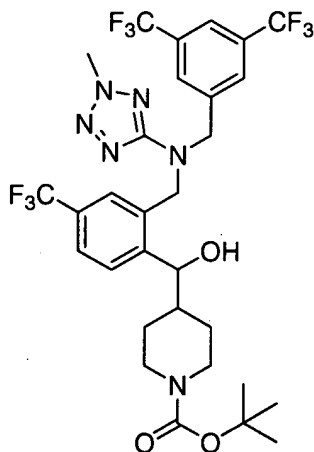
- A uma solução de 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il) amino)metil)-5-metil-4-(trifluorometil)fenil)-1-cicloexiletanol (18 mg, 0,028 mmol) em THF (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 8 mg, 0,202 mmol) em temperatura ambiente.
- 5 Após agitação durante 5 minutos iodeto de metila (12,2 mg, 0,086 mmol) foi adicionado e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas. Água (5 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os orgânicos foram combinados, secados com sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados para fornecer um óleo (17 mg). Este material foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título (11 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1 H) 7,70 (s, 2H) 7,39 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 5,19 (d, J = 17,42 Hz, 1 H) 5,0 (d, J = 17,42 Hz, 1 H) 4,74 (q, J = 16,72 Hz, J = 16,18 Hz, 2H) 4,17 (s, 3 H) 3,0 (s, 3 H) 2,42 (s, 3 H) 1,99 (d, J = 12,40 Hz, 1 H) 1,72 (m, 2H) 1,58 (s, 3 H) 0,99 (m, 8H). MS calculada 637,5, encontrada 638,5 (M+H)
- 10
- 15

Exemplo 26: éster metílico de ácido 4-[(2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-metóxi-metil]-piperidina-1-carboxílico

20



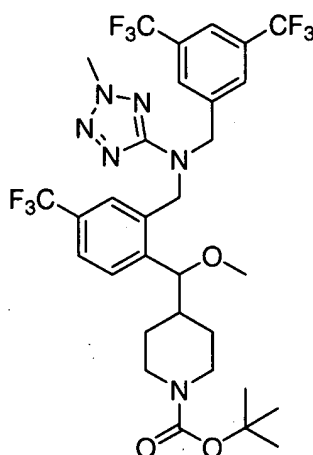
ETAPA A: Preparação de 4-((2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)(hidróxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (115 mg, 0,21 mmol) em THF (0,5 mL) em 0°C foi adicionado i-PrMgCl/LiCl (0,3 mL, 0,39 mmol). A mistura foi agitada em 0°C durante 3 horas e 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butila (70,7 mg, 0,33 mmol) em THF (0,1 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em 0°C na temperatura ambiente durante 3 horas e saciada com cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 0-50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título (62,2 mg, 44%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 - 1,19 (m, 1 H) 1,20 - 1,32 (m, 1 H) 1,43 (s, 9 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,89 (dd, J = 13,07, 1,87 Hz, 1 H)

2,46 - 2,67 (m, 2 H) 3,99 - 4,15 (m, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,66 - 4,73 (m, 2 H) 4,68 - 4,83 (m, 4 H) 4,87 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,55 (s, 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 696,2, Encontrada: 697,6 (M+1)

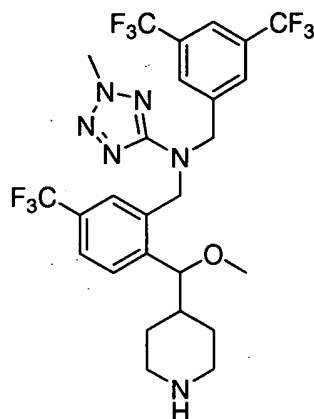
- 5 **ETAPA B:** Preparação de 4-((2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)(metóxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila



- A uma solução de 4-((2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)(hidróxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (62,2 mg, 0,089 mmol) em THF em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (10,7 mg, 0,27 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, resfriada para 0°C e iodeto de metila (30 μ L, 0,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi saciada com metanol. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título (45,9 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,09 - 1,16 (m, 1 H) 1,17 - 1,29 (m, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,84 (d, $J = 13,28$ Hz, 1 H) 2,44 - 2,58 (m, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 4,04 (d, $J = 12,45$ Hz, 1 H) 4,11 (d, $J = 7,47$ Hz, 1 H) 4,15 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 4,20 (s, 3 H) 4,68 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 4,88 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,50 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 710,3, Encontrada: 711,6 (M+1)

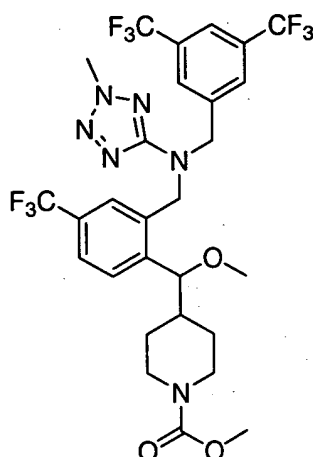
ETAPA C: Preparação de N-(2-(metóxi(piperidin-4-il)metil)-5-

(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-
amina

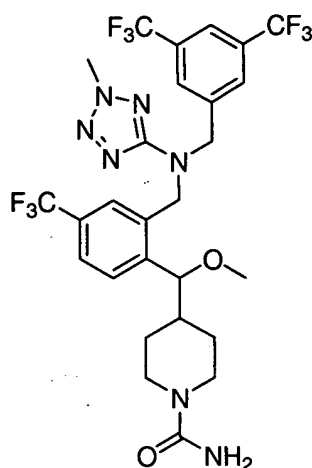


A uma solução de 4-((2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)(metóxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butila (36,3 mg, 0,051 mmol) em dioxano (0,3 mL) em temperatura ambiente foram adicionados 4 N de HCl em dioxano (0,15 mL, 0,6 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e HCl adicional (0,05 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 2 horas. O solvente foi removido em vácuo. Acetato de etila foi adicionado e removido. Éter isopropílico foi adicionado e removido para produzir um óleo espesso. O sal de HCl foi dissolvido em metanol e filtrado através de cartucho SCX (liberado com amônia em metanol) para produzir o composto título (23,5 mg, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 - 1,15 (m, 1 H) 1,16 - 1,31 (m, 2 H) 1,56 - 1,69 (m, 1 H) 1,83 - 1,92 (m, J = 7,05 Hz, 2 H) 2,37 - 2,52 (m, 2 H) 2,98 (d, J = 12,45 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 3,09 (s, 1 H) 4,13 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,69 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 4,71 (d, J = 3,73 Hz, 2 H) 4,90 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 9,13 Hz, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,77 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 610,2, Encontrada: 611,4 (M+1)

ETAPA D: Preparação de éster metílico de ácido 4-[(2-[[3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-metóxi-metil]-piperidina-1-carboxílico

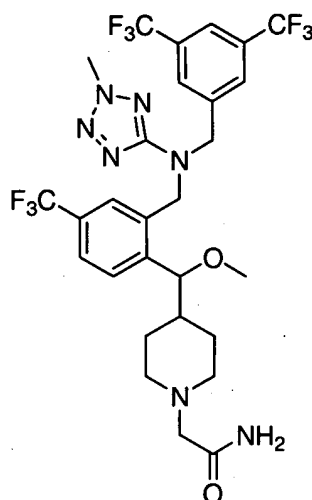


- A uma solução de N-(2-(metóxi(piperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (21,5 mg, 0,035 mmol) em cloreto de metileno em temperatura ambiente foi adicionada base de Hunig (11 mg, 15 μ L, 0,084 mmol) seguido por cloroformiato de metila (10 μ L). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título (18,6 mg, 79%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 - 1,18 (m, 1 H) 1,18 - 1,31 (m, 2 H) 1,62 - 1,71 (m, 1 H) 1,85 (d, J = 13,28 Hz, 1 H) 2,50 - 2,64 (m, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,99 - 4,20 (m, 2 H) 4,16 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,68 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 4,88 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 9,13 Hz, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 668,2, Encontrada: 669,6 ($\text{M}+1$)
- Exemplo 27:** amida de ácido 4-[(2-[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil]-metóxi-metil]-piperidina-1-carboxílico



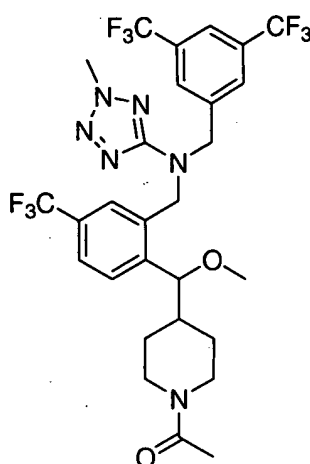
A uma solução de N-(2-(metóxi(piperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (19,5 mg, 0,030 mmol) em cloreto de metileno (0,2 mL) em temperatura ambiente foi adicionada base de Hunig (7 mg, 10 μ L, 0,06 mmol) seguido por fosgênio em tolueno (20%, 25 μ L, 0,048 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. Amônia aquosa (0,2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 1-7% de metanol em cloreto de metileno) para fornecer o composto título (13 mg, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,15 - 1,21 (m, 1 H) 1,23 - 1,37 (m, 2 H) 1,61 - 1,76 (m, 3 H) 1,88 (d, J = 12,45 Hz, 1 H) 2,57 - 2,73 (m, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,86 - 3,97 (m, 2 H) 4,18 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,66 - 4,73 (m, 3 H) 4,87 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 653,2, Encontrada: 654,6 (M+1)

Exemplo 28: 2-{4-[(2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-metóxi-metil]-piperidin-1-il}-acetamida



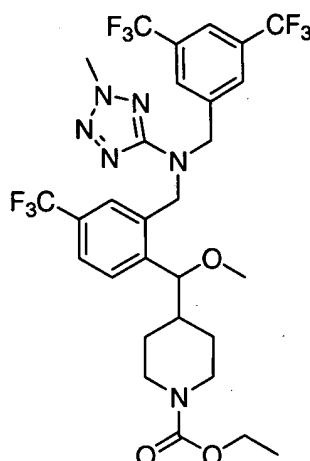
A uma solução de N-(2-(metóxi(piperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-
 amina (19,1 mg, 0,030 mmol) e 2-bromoacetamida (5,0 mg, 0,036 mmol) em
 acetonitrilo (0,2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado carbonato de
 5 sódio (6,5 mg, 0,061 mmol). A suspensão foi agitada em 50°C durante a noi-
 te. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de
 etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sul-
 fato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromato-
 grafia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 1-7% de metanol em
 10 cloreto de metileno) para fornecer um óleo incolor (9,2 mg, 47%). ¹H NMR
 (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,14 - 1,30 (m, 1 H) 1,34 - 1,56 (m, 4 H) 1,85 (d, J =
 14,52 Hz, 1 H) 1,97 - 2,10 (m, 2 H) 2,81 - 3,01 (m, 4 H) 3,05 - 3,07 (m, 3 H)
 4,19 (d, J = 6,22 Hz, 1 H) 4,20 - 4,23 (m, 3 H) 4,69 (d, J = 15,77 Hz, 1 H)
 4,71 (s, 2 H) 4,89 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 5,44 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,50 (d, J
 15 = 7,88 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 9,13 Hz, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS
 (ES⁺) Calculada: 667,2, Encontrada: 668,6 (M+1)

Exemplo 29: 1-{4-[(2-[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-
 amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-metóxi-metil]-piperidin-1-il}-etanona



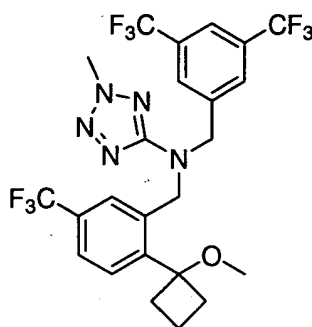
- A uma solução de N-(2-(metóxi(piperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (20,5 mg, 0,034 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado piridina (10 μ L, 0,1 mmol) seguido por cloreto de acetila (5 μ L, 0,07 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 10-100% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título (14 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,17 - 1,34 (m, 3 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,87 (t, J = 12,65 Hz, 1 H) 2,04 (s, 1,5 H) 2,06 (s, 1,5 H) 2,27 - 2,41 (m, 1 H) 2,82 - 2,93 (m, 1 H) 3,04 (s, 3 H) 3,72 (d, J = 15,77 Hz, 0,5 H) 3,81 (d, J = 12,45 Hz, 0,5 H) 4,18 (d, J = 6,64 Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,54 - 4,65 (m, 1 H) 4,65 - 4,73 (m, 3 H) 4,87 (d, J = 16,60 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+)
- Calculada: 652,2, Encontrada: 653,5 (M+1)

Exemplo 30: éster etílico de ácido 4-[(2-[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-4-trifluorometil-fenil)-metóxi-metil]-piperidina-1-carboxílico

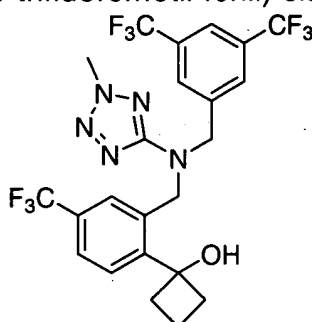


- A uma solução de N-(2-(metóxi(piperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (19,4 mg, 0,032 mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionada base de Hunig (8,9 mg, 12 μ L, 0,069 mmol) seguida por fosgênio em tolueno (20%, 25 μ L, 0,048 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Amônia em etanol (1 mL) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-50% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto título (7,4 mg, 34%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 - 1,18 (m, 1 H) 1,20 - 1,31 (m, 2 H) 1,24 (t, J = 7,05 Hz, 3 H) 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 1,85 (d, J = 12,86 Hz, 1 H) 2,56 (q, J = 14,94 Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 4,05 - 4,19 (m, 2 H) 4,10 (q, J = 7,05 Hz, 2 H) 4,16 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 4,68 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 4,71 (s, 2 H) 4,88 (d, J = 15,77 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,50 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,71 Hz, 1 H) 7,64 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 682,6, Encontrada: 683,6 ($\text{M}+1$)

Exemplo 31: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-ciclobutil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

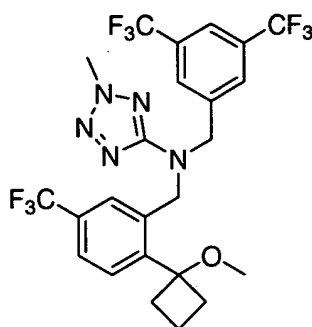


ETAPA A: Preparação de 1-(2-((3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-4-trifluorometil-fenil)-ciclobutanol



A uma solução de 3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (114,3 mg, 0,20 mmol) em THF em 0°C foi adicionado iPrMgCl/LiCl (0,25 mL, 0,32 mmol). A mistura foi agitada em 0°C durante 3 horas. Ciclobutanona (21,4 mg, 0,31 mmol) foi agitada com CeCl₃ (50,1 mg, 0,20 mmol) em temperatura ambiente durante 1 hora, resfriada para 0°C e o Grignard foi adicionado. A mistura foi agitada em 0°C durante 2 horas e saciada com cloreto de amônio. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto título (34,6 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,62 - 1,75 (m, 1 H) 2,08 - 2,21 (m, 1 H) 2,34 - 2,45 (m, 2 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 3,59 (d, J = 7,05 Hz, 1 H) 4,16 (s, 3 H) 4,84 (s, 2 H) 4,86 (s, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,76 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 553,2, Encontrada: 554,4 (M+1)

ETAPA B: Preparação de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxiciclobutil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

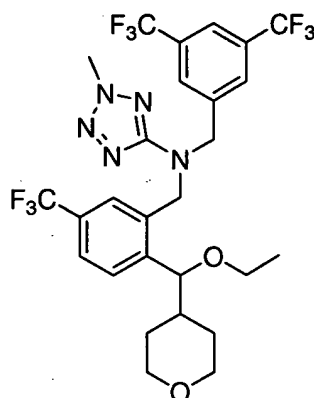


A uma solução de 1-(2-((3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil}-4-trifluorometil-fenil)-ciclobutanol (17,3 mg, 0,031 mmol) em THF (0,2 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (5 mg, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos e iodeto de metila (20 µL, 0,3 mmol) foi adicionado em 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-20% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto título (11,1 mg, 63%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 1 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,33 - 2,43 (m, 2 H) 2,43 - 2,53 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 4,17 - 4,21 (m, 3 H) 4,75 (s, 2 H) 4,86 (s, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,50 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,73 (s, 2 H) 7,76 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 567,2, Encontrada: 568,4 (M+1)

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 31 e utilizando-se o reagente correspondente de cetona, o Exemplo 32 foi preparado.

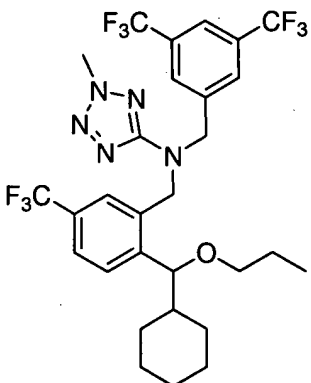
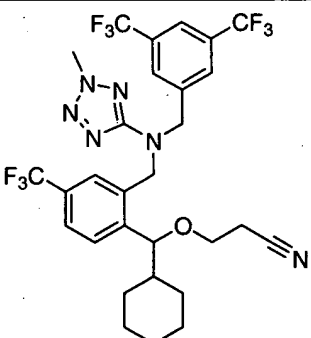
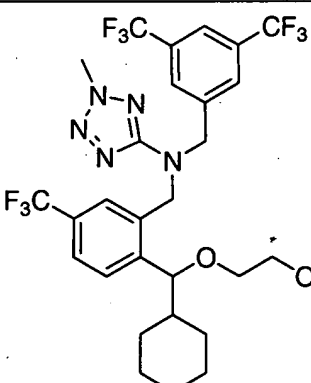
Exemplo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
32	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(d ciclopropil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		607,2	576,5 (M-OMe)

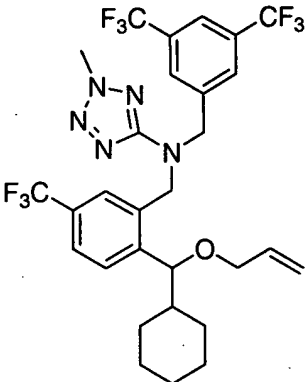
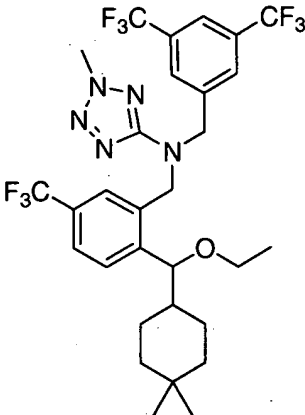
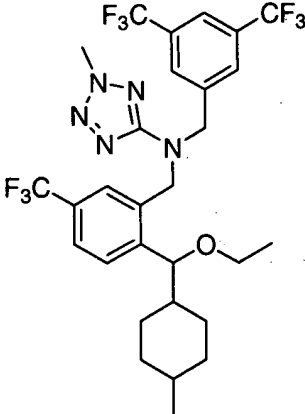
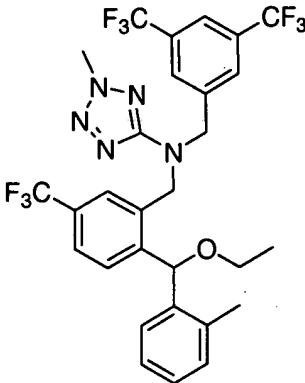
Exemplo 33: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-[etóxi-(tetraidro-piran-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



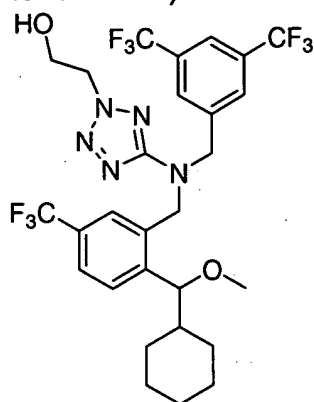
A uma solução de 2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-(tetraidro-2H-piran-4-il)metanol (20,4 mg, 0,034 mmo) em THF (0,15 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 4,1 mg, 0,10 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, novamente resfriada para 0°C e DMF (5 gotas) foi adicionado seguido por iodoetano (8 µL, 0,10 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto título (11,5 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,0 (m, 1 H) 1,1 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,4 (m, 2 H) 1,7 (m, 1 H) 1,8 (d, J = 13,3 Hz, 1 H) 3,2 (m, 4 H) 3,9 (dd, J = 11,6, 3,3 Hz, 1 H) 4,0 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 1 H) 4,2 (s, 3 H) 4,2 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) 4,7 (d, J = 13,3 Hz, 1 H) 4,7 (s, 2 H) 4,9 (d, J = 15,8 Hz, 1 H) 7,3 (s, 1 H) 7,6 (m, 2 H) 7,6 (s, 2 H) 7,8 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 625,2, Encontrada: 626,4 (M+1)

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 33 e utilizando-se o reagente de alquilação e álcool secundário apropriado, os Exemplos 34-40 foram preparados.

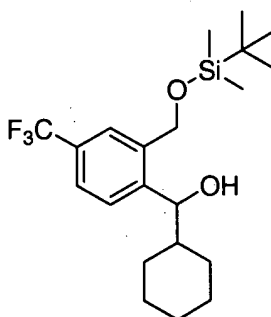
Exemplo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
34	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-propóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		637,2	638,6
35	3-[(2-[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4-trifluorometil-fenil]-cicloexil-metóxi]-propionitrilo		648,2	649,6
36	(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[cicloexil-(2-metóxi-etóxi)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina		653,2	654,6

Exem- plo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
37	[2-(Alilóxi-cicloexil- metil)-5-trifluorometil- benzil]-(3,5-bis- trifluorometil-benzil)-(2- metil-2H-tetrazol-5-il)- amina		635,2	636,5
38	(3,5-Bis-trifluorometil- benzil)-{2-[(4,4-dimetil- cicloexil)-etóxi-metil]-5- trifluorometil-benzil}-(2- metil-2H-tetrazol-5-il)- amina		651,3	652,4
39	(3,5-Bis-trifluorometil- benzil)-{2-[etóxi-(4- metil-cicloexil)-metil]-5- trifluorometil-benzil}-(2- metil-2H-tetrazol-5-il)- amina		637,2	638,4
40	(3,5-Bis-trifluorometil- benzil)-[2-(etóxi-o-tolil- metil)-5-trifluorometil- benzil]-(2-metil-2H- tetrazol-5-il)-amina			632,3

Exemplo 41: 2-(5-((3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-amino)-tetrazol-2-il)-etanol



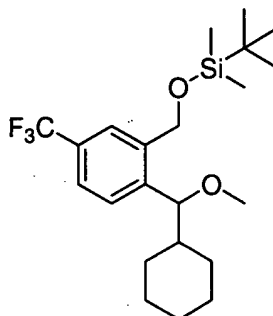
ETAPA A: Preparação de (2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluoro-metil)-fenil)-(cicloexil)metanol



- 5 A uma solução de (2-bromo-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,3 g, 3,5 mmol) em THF em 0°C foi adicionado i-PrMgCl/LiCl em THF (3,5 mL, 4,5 mmol). A mistura foi agitada em 0°C durante 4 horas e cicloexanocarboxaldeído (0,61 g, 0,65 mL, 5,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em 0°C-temperatura ambiente durante 1 hora,
- 10 saciada com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+M (eluído com 0-20% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (1,27 g,
- 15 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,13 (s, 6 H) 0,94 (s, 9 H) 0,96 - 1,38 (m, 7 H) 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 1,77 - 1,83 (m, 1 H) 2,06 (d, J = 13,28 Hz, 1 H) 2,28 (d, J = 3,73 Hz, 1 H) 4,58 (dd, J = 7,68, 3,94 Hz, 1 H) 4,75 (d, J = 13,28 Hz, 1 H) 4,85 (d, J = 13,28 Hz, 1 H) 7,53 (s, 2 H) 7,68 (s, 1 H).

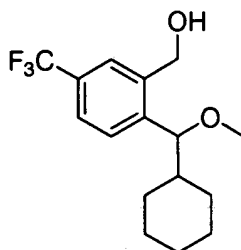
ETAPA B: Preparação de (2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluoro-

metil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano



A uma solução de (2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluoro-
metil)-fenil)-(cicloexil)-metanol (1,25 g, 3,11 mmol) em THF (5 mL) em 0°C
foi adicionado hidreto de sódio (385 mg, 9,6 mmol). A mistura foi agitada em
5 temperatura ambiente durante 1 hora, resfriada para 0°C e iodeto de metila
(1,0 mL, 16 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura am-
biente durante a noite. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com ace-
tato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sul-
fato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromato-
10 grafia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 0-5% de acetato de
etila em heptano) para fornecer o composto título como um óleo incolor (1,14
g, 88%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,12 (s, 6 H) 0,94 - 0,96 (m, 9 H)
0,98 - 1,29 (m, 6 H) 1,54 - 1,59 (m, 1 H) 1,61 - 1,67 (m, 2 H) 1,71 - 1,79 (m, 1
H) 2,00 (d, J = 12,03 Hz, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 4,08 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 4,71 (d,
15 J = 13,69 Hz, 1 H) 4,85 (d, J = 13,69 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,52
(d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H).

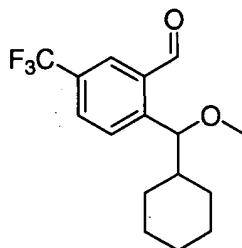
ETAPA C: Preparação de (2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorome-
til)fenil)metanol



A uma solução de (2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluoro-
20 metil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,13 g, 2,4 mmol) em THF (5 mL) em
temperatura ambiente foi adicionado TBAF em THF (1,0 M, 4,8 mL, 4,8
mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água

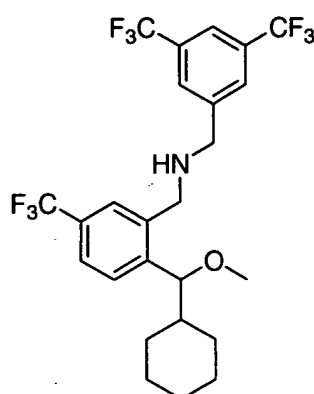
foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+M (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (633,9 mg, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,91 - 1,27 (m, 6 H) 1,63 - 1,70 (m, 3 H) 1,72 - 1,81 (m, 1 H) 2,07 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 2,33 - 2,42 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 4,10 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 4,78 (dd, $J = 5,81, 3,32$ Hz, 2 H) 7,43 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H).

- 10 ETAPA D: Preparação de 2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzaldeído



- A uma solução de (2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (113,1 mg, 0,37 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) em temperatura ambiente foi adicionado reagente periodinano Dess-Martin (175 mg, 0,41 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. 1 N de NaOH foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1 N de NaOH, salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo para produzir o composto título (107,2 mg, 95%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 4 H) 1,36 (d, $J = 5,81$ Hz, 1 H) 1,53 - 1,69 (m, 4 H) 1,71 - 1,76 (m, $J = 2,49$ Hz, 1 H) 1,83 - 1,90 (m, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 4,73 (d, $J = 6,22$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J = 8,30, 1,66$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H).

- 25 ETAPA E: Preparação de N-(2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metanamina



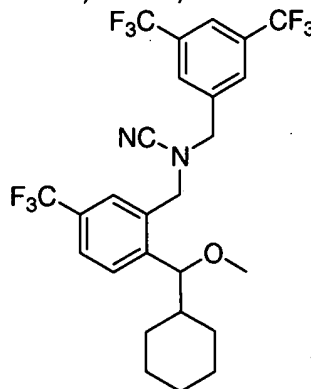
Uma mistura de 2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzaldeído (107 mg, 0,36 mmol) e 3,5-bistrifluorometilbenzilamina (113,8 mg, 0,37 mmol) em etanol foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Boroidreto de sódio (16,5 mg, 0,44 mmol) foi adicionado e a

5 mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 0-15% de acetato de etila em heptano) para

10 fornecer o composto título (150 mg, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 - 1,23 (m, 6 H) 1,51 - 1,59 (m, 1 H) 1,62 (d, $J = 7,05$ Hz, 2 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,99 (d, $J = 12,45$ Hz, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,83 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 3,92 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 4,00 (d, $J = 6,64$ Hz, 2 H) 4,22 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,86 (s, 2 H). MS (ES^+) Calculada: 527,2, Encontrada: 528,5 ($\text{M}+1$).

15

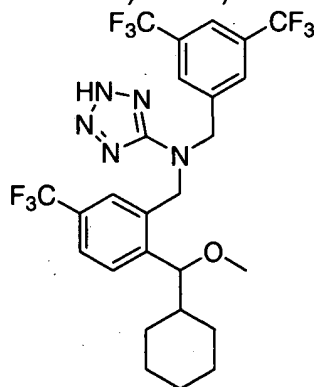
ETAPA F: Preparação de (2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)cianamida



A uma solução de N-(2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-

(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metanamina (150 mg, 0,28 mmol) e NaOAc,3H₂O (77,6 mg, 0,57 mmol) em metanol foi adicionado brometo de cianogênio em acetonitrilo (5,0 M, 0,1 mL, 0,5 mmol). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi carregada em uma amostra e purificada por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluída com 0-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (144,1 mg, 92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,91 - 1,19 (m, 6 H) 1,41 - 1,53 (m, 1 H) 1,62 (d, J = 7,88 Hz, 2 H) 1,71 - 1,79 (m, 1 H) 1,96 (d, J = 12,45 Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 4,00 (d, J = 7,47 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 14,11 Hz, 1 H) 4,32 (s, 2 H) 4,40 (d, J = 14,11 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 8,30 Hz, 1 H) 7,78 (s, 2 H) 7,91 (s, 1 H). MS (ES⁻) Calculada: 552,2, Encontrada: 551,5 (M-1).

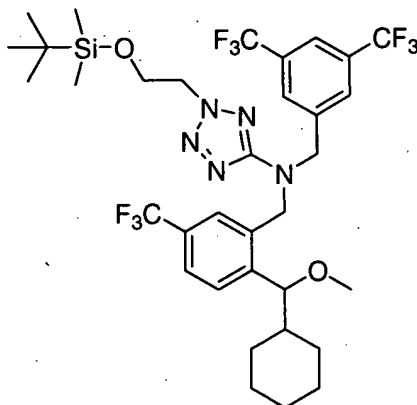
ETAPA G: Preparação de N-(2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-amina



À solução de (2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)cianamida (144 mg, 0,26 mmol) em tolueno foi adicionado azida de sódio (84,9 mg, 1,31 mmol) seguido por TEA·HCl (178,8 mg, 1,3 mmol). A mistura foi agitada em 115°C durante a noite. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 25+S (eluído com 5-50% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (90,9 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90 - 1,16 (m, 5 H) 1,23 - 1,32 (m, 1 H) 1,49 - 1,61 (m, 3 H) 1,69 (s, 1 H) 1,97 (d, J = 12,45 Hz, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 4,05 (d, J

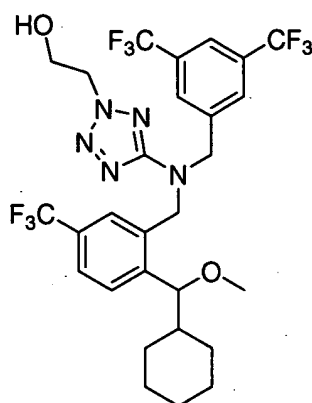
= 7,88 Hz, 1 H) 4,74 - 4,93 (m, 4 H) 7,31 (s, 1 H) 7,41 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,69 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 595,2, Encontrada: 596,5 (M+1).

ETAPA H: Preparação de N-(2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-(2-(terc-butildimetilsililóxi)etil)-2H-tetrazol-5-amina

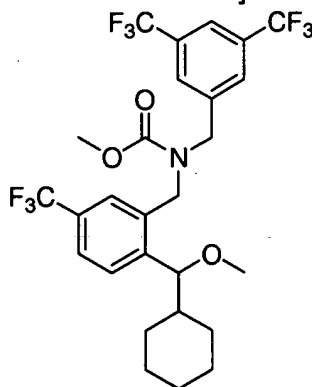


A uma mistura de N-(2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-amina (40,4 mg, 0,068 mmol) e (2-bromoetóxi)(terc-butil)dimetilsilano (25 mg, 22 μ L, 0,10 mmol) em 2-MeTHF/DMF foi adicionado carbonato de sódio (29,1 mg, 0,275 mmol). A suspensão foi agitada em 60°C durante a noite. A reação foi diluída e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-20% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (39,3 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,08 (s, 6 H) 0,80 (s, 9 H) 0,92 - 1,12 (m, 5 H) 1,15 - 1,21 (m, 1 H) 1,42 - 1,52 (m, 1 H) 1,57 - 1,62 (m, 2 H) 1,68 - 1,72 (m, J = 2,90 Hz, 1 H) 1,89 (d, J = 12,44 Hz, 1 H) 3,03 (s, 3 H) 4,05 - 4,09 (m, 3 H) 4,54 (t, J = 5,60 Hz, 2 H) 4,64 - 4,76 (m, 3 H) 4,89 (d, J = 16,17 Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,47 (d, J = 7,88 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 9,12 Hz, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,75 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 753,3, Encontrada: 754,6 (M+1).

ETAPA I: Preparação de 2-(5-((3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-amino)-tetrazol-2-il)-etanol



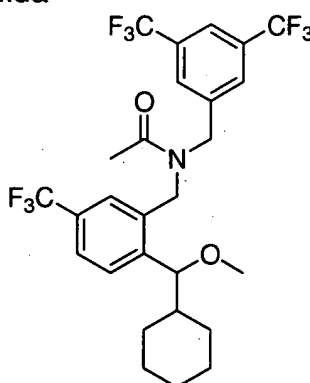
- A N-(2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-(2-(terc-butildimetilsililóxi)etil)-2H-tetrazol-5-amina (39,3 mg, 0,052 mmol) em THF (0,3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado TBAF em THF (1,0 M, 0,1 mL, 0,1 mmol). A mistura foi agitada em
- 5 temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-50% de acetato de etila em heptano) para fornecer um óleo incolor (29,5 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 - 1,13 (m, 5 H) 1,17 (d, $J = 11,20$ Hz, 1 H) 1,43 - 1,53 (m, 1 H) 1,60 (s, 2 H) 1,67 - 1,74 (m, $J =$
- 10 2,90 Hz, 1 H) 1,91 (d, $J = 12,86$ Hz, 1 H) 2,35 - 2,42 (m, 1 H) 3,06 (s, 3 H) 4,08 (d, $J = 7,05$ Hz, 1 H) 4,12 - 4,16 (m, $J = 5,39$ Hz, 2 H) 4,62 (t, $J = 4,98$ Hz, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 4,75 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 4,88 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,49 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 639,2, Encontrada: 640,5 ($\text{M}+1$).
- 15 Exemplo 42: éster metílico de ácido (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-carbâmico



A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-amina (Exemplo 41, ETAPA E, 22 mg,

0,042 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado diisopropiletil amina (8,09 mg, 0,063 mmol) seguido por cloroformiato de metila (3,94 mg, 0,042 mmol) em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi em seguida concentrada em vácuo e o produto foi purificado sobre
 5 coluna Biotage (12+S), eluindo com 2% de acetato de etila em heptano (1CV), 2-20% (10CV), 20% (2CV) para produzir o composto título (7 mg, 30%) como óleo incolor. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,0 (m, 6 H) 1,4 (m, 1 H) 1,5 (m, 2 H) 1,7 (s, 1 H) 1,9 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H) 3,0 (s, 3 H) 3,8 (s, 3 H) 4,0 (d, $J = 17,9$ Hz, 1 H) 4,6 (m, 4H) 7,25 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H) 7,53 (m, 3 H) 7,7 (s, 1 H) 7,8 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 585,2, Encontrada: 630,3 ($\text{M}+45$).

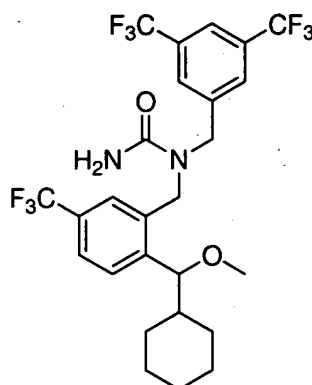
Exemplo 43: N-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-N-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-acetamida



À solução (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-
 15 5-trifluorometil-benzil]-amina (Exemplo 41, ETAPA E, 20 mg, 0,038 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado piridina (9,0 mg, 0,114 mmol) seguido por cloreto de acetila (2,98 mg, 0,038 mmol) em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e lavada com água. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio
 20 anidro e concentrada em vácuo. O produto foi purificado sobre coluna Biotage (12+S), eluindo com 2% de acetato de etila em heptano (1CV), 2-20% (10CV), 20% (2CV) para produzir o composto título (8 mg, 37%) como óleo incolor. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,9 (m, 6 H) 1,2 (m, 3 H) 1,7 (m, 1 H) 1,9 (m, 1 H) 2,2 (s, 3 H) 3,1 (s, 3 H) 3,9 (m, 1 H) 4,6 (m, 4H) 7,4 (m, 1 H)
 25 7,5 (m, 2 H) 7,6 (m, 2 H) 7,8 (s, 1 H). MS (ES^+) Calculada: 569,2, Encontra-

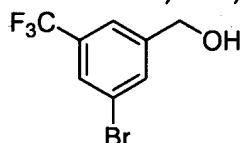
da: 614,2 (M+45).

Exemplo 44: 1-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-1-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-uréia

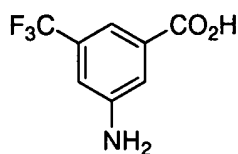


A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-amina (Exemplo 41, ETAPA E, 20 mg, 0,038 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionado diisopropil-etil amina (6 mg, 0,045 mmol) seguido por fosgênio (18,8 mg, 0,038 mmol) em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida tratada com hidróxido de amônio concentrado (0,5 mL) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com água, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. O produto foi purificado sobre coluna Biotage (12+S), eluindo com 2% de acetato de etila em heptano (1CV), 2-20% (10CV), 20% (2CV) para produzir o composto título (7 mg, 30%) como óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,0 (m, 6 H) 1,4 (m, 1 H) 1,59 (m, 4 H) 1,67 (s, 1 H) 1,94 (d, J = 12,4 Hz, 1 H) 3,1 (s, 3 H) 3,92 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 4,6 (m, 4H) 7,36 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,78 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 570,2, Encontrada: 615,6 (M+45).

Preparação 18: (3-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol

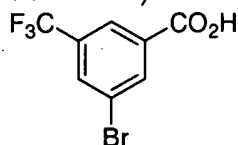


Etapa A: ácido 3-Amino-5-(trifluorometil)benzóico



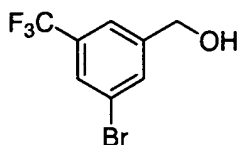
- A uma solução de ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzóico (9,8 gm, 41,7 mmol) em metanol (100 mL) foi adicionado paládio a 10% sobre carbono (50% de conteúdo de água, 1,5 gm) e a suspensão foi agitada em um aparato de hidrogenação Parr® (Parr Instrument Company, Moline, IL) sob uma atmosfera de hidrogênio (2,81 kg/cm²). Após 2 horas o catalisador foi removido por filtração através de uma almofada de celita, a almofada enxaguada completamente com metanol e o solvente evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido amarelo (7,90 gm, 92%).
- LC-MS (ES-) Calculada: 205, Encontrada: 204 (M-H). ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 7,51 (brs, 1 H), 7,47 (brs, 1 H), 7,10 (brs, 1 H).

Etapa B: ácido 3-Bromo-5-(trifluorometil)benzóico



- A uma suspensão agitada de ácido 3-amino-5-(trifluorometil)benzóico (7,90 gm, 38,5 mmol) em uma mistura de ácido hidrobromico (48% de peso/volume, 100 mL) e água (100 mL) em 0°C foi lentamente adicionada uma solução de nitrito de sódio (7,97 gm, 0,116 mol) em água (50 mL). Após 1 hora o líquido amarelo não homogêneo foi adicionado a uma solução de brometo de cobre (II) (16,44 gm, 0,115 mol) em água (100 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi extraída com éter dietílico (250 mL), a camada aquosa foi separada e extraída com éter dietílico (3 x 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob vácuo para fornecer o composto título como um sólido amarelo (9,0 gm, 87%) que foi utilizado na reação seguinte sem outra purificação.
- LC-MS (ES-) Calculada: 269, Encontrada: 268 (M-H). ¹H NMR (CD₃OD) δ ppm 8,38 (brs, 1 H), 8,23 (brs, 1 H), 8,09 (brs, 1 H).

Etapa C: (3-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol



A uma solução de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzóico (2,13 gm, 7,92 Mmol) em THF anidro sob nitrogênio foi adicionado complexo borano dimetilsulfeto (15,83 mmol, 7,91 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Uma outra alíquota de complexo bora-

5 no dimetilsulfeto (15,83 mmol, 7,91 mL) foi em seguida adicionada e agitação foi continuada em temperatura ambiente durante mais 4 horas. LC-MS indicou consumo completo do material de partida. Metanol foi adicionado cautelosamente até a efervescência cessar em seguida 2 N de ácido hidro-

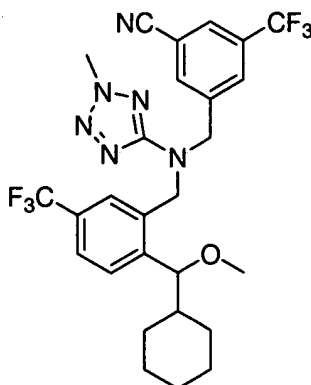
10 clórico (20 mL) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas em seguida concentrada até a secar sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com éter dietílico e a solução lavada com água. A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma mistura de diclorometano e metanol, sílica gel foi adicionada e o solvente removido sob

15 vácuo. O sólido foi colocado sobre uma coluna de sílica gel (50 gm) e eluído com hexano - acetato de etila (85:15) para fornecer o composto título como um óleo amarelo que se cristalizou em repouso (1,16 gm, 57%).

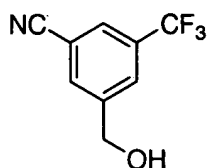
LC-MS (ES-) Calculada: 255, Encontrada: 254 (M-H). ¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 7,72 (brs, 1 H), 7,69 (brs, 1 H), 7,57 (brs, 1 H), 4,77 (s, 2H), 1,86 (brs, 1 H).

20 H).

Exemplo 45: 3-[[[2-(Cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5-trifluorometil-benzonitrilo

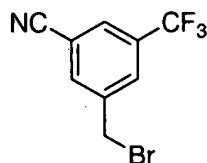


ETAPA A: Preparação de 3-hidroximetil-5-trifluorometil-benzonitrilo



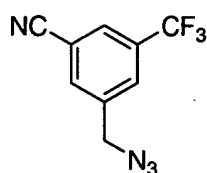
Uma mistura de (3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (500 mg, 1,96 mmol), cianeto de zinco (230 mg, 1,96 Mmol) e tetra-cis(trifenilfosfina)paládio (68 mg, 0,059 Mmol) em DMF (2 mL) foi aquecida por microondas em 160°C durante 20 minutos. A mistura foi dividida entre
 5 éter etílico (20 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi extraída com éter e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O produto foi purificado sobre coluna Biotage (12+M), eluindo com 2% de acetato de etila em heptano (1CV), 2-20% (10CV), 20% (2CV) para produzir o composto título (240 mg, 61%) co-
 10 mo um óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,05 (s, 1 H) 4,8 (s, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 7,86 (s, 2 H).

ETAPA B: Preparação de 3-bromometil-5-trifluorometil-benzonitrilo



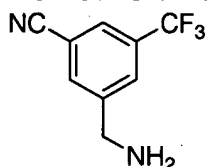
Uma solução de 3-hidroximetil-5-trifluorometil-benzonitrilo (100 mg, 0,497 Mmol) em diclorometano (1 mL) em 0°C foi tratada de uma maneira gota a gota com uma solução de tribrometo fosforoso (0,3 ml, 1M, 0,3 Mmol) em diclorometano em 0°C durante 1 hora. O banho gelado foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi saciada com solução de NaHCO₃ saturada até a reação não ser mais laranja amarelada em cor. A reação foi extraída com diclorometano e a ca-
 15 ma orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. O resíduo cru foi purificado por cromatografia sobre coluna Biotage (12+M), eluindo com acetato de etila em heptano 0-30% (10CV), 30% (2CV) para produzir o composto título (56 mg, 43%) como um óleo incolor.
 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,46 (s, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,84 (s, 2 H).

ETAPA C: Preparação de 3-azidometil-5-trifluorometil-benzonitrilo



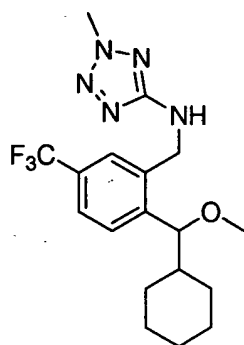
Uma solução de 3-hidroximetil-5-trifluorometil-benzonitrilo (200 mg, 0,994 Mmol) em tolueno (1 mL) em 0°C foi tratada com difenil fosforil azida (328 mg, 1,19 mmol), seguido por DBU (182 mg, 1,19 Mmol) e agitada em 0°C durante 2 horas. O banho gelado foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de HCl a 10%, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel sobre coluna de sílica Biotage 12+S (eluído com 0-30% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto título (150 mg, 67%) como um óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,54 (s, 2 H) 7,82 (s, 2 H) 7,88 (s, 1 H).

ETAPA D: Preparação de 3-aminometil-5-trifluorometil-benzonitrilo



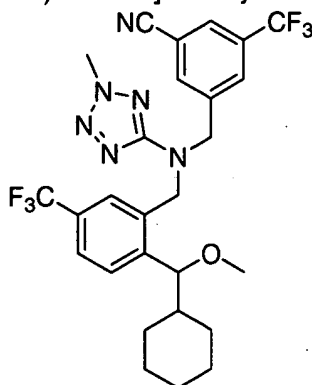
Uma solução de 3-azidometil-5-trifluorometil-benzonitrilo (140 mg, 0,619 Mmol) em THF (1 mL) foi tratada com trimetil fosfina (94,2 mg, 1,24 Mmol) em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A reação foi saciada com água e agitada durante 30 minutos. A reação foi extraída com éter etílico e camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. O produto cru (70 mg, 56%) foi utilizado sem outra purificação. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,64 (s, 2H) 3,98 (s, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,83 (s, 2 H).

ETAPA E: Preparação de [2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



Uma solução de 2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzaldeído (90 mg, 0,30 Mmol) e 2-metil-2H-tetrazol-5-amina (35,6 mg, 0,36 mol) em tolueno (1,5 mL) foi aquecida em 50°C durante a noite. O solvente foi removido em vácuo e mistura reacional foi diluída com etanol (2 mL) e tratada com boroidreto de sódio (21,8 mg, 0,577 Mmol) e agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e diluída com acetato de etila (100 mL) e lavada com água (30 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. O produto cru foi purificado sobre coluna Biotage (12+M), eluindo com 7% de acetato de etila em heptano (1CV), 7-60% (10CV), 60% (2CV) para produzir o composto título (65 mg, 58%) como um óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,1 (m, 4 H) 1,25 (s, 2H) 1,62 (m, 3 H) 1,76 (m, 1 H) 1,99 (d, J = 14,1 Hz, 1 H) 3,16 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 4,2 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 4,48 (dd, J = 5,4 Hz, 1 H) 4,65 (dd, J = 6,6 Hz, 1 H) 4,93 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H). MS (ES⁺) Calculada: 383,4. Encontrada: 349,3 (M-34).

ETAPA F: Preparação de 3-[[[2-(Cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5-trifluorometil-benzonitrilo

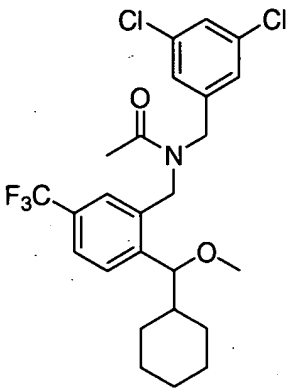
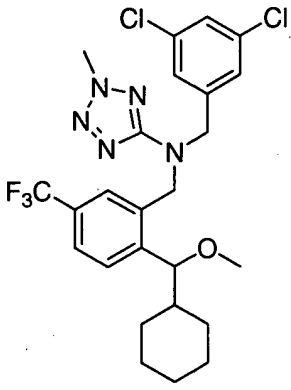
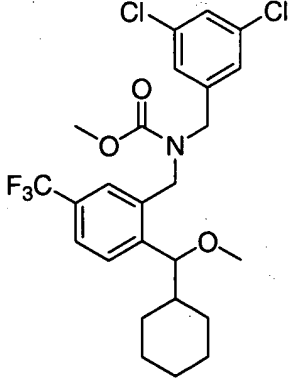
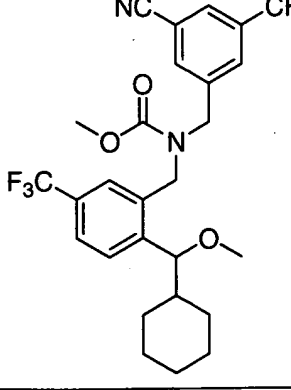


A uma solução de [2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-

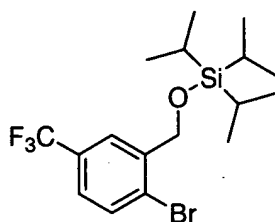
- benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (28 mg, 0,073 Mmol) em DMF (2 mL) em 0°C sob nitrogênio foi adicionado hidreto de sódio (4,4 mg, 0,11 mmol, 60% de dispersão em óleo mineral). A reação foi agitada durante 30 minutos, deixando-a aquecer para a temperatura ambiente. A mistura reacional
- 5 foi em seguida tratada com 3-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (19,3 mg, 0,073 Mmol) em temperatura ambiente e agitada durante a noite. O solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada, água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em vácuo. O produto
- 10 foi purificado sobre coluna Biotage (12+S), eluindo com 2% de acetato de etila em heptano (1CV), 2-20% (10CV), 20% (2CV) para produzir o composto título (21 mg, 49%) como um óleo incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,07 (m, 4 H) 1,2 (m, 3 H) 1,65 (m, 3 H) 1,73 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 4,2 (m, 1 H) 4,67 – 5,04 (m, 2 H) 5,4 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,50 (m, 3 H) 7,5 (m, 2 H). MS (ES⁺) Calculada: 566,2. Encontrada: 567,5 (M+1).
- 15

De acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos 42 - 45 e utilizando-se a amina apropriada, Exemplos 46 - 50 foram preparados.

Exemplo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
46	N-(3-Ciano-5-trifluorometil-benzil)-N-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-acetamida		526,2	571,6 (M + 45)

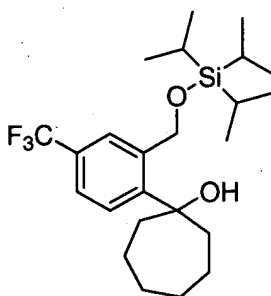
Exem- plo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
47	N-[2-(Cicloexil- metóxi-metil)-5- trifluorometil-benzil]- N-(3,5-dicloro- benzil)-acetamida		501,1	470,3 (M - 31)
48	[2-(Cicloexil-metóxi- metil)-5-trifluorometil- benzil]-(3,5-dicloro- benzil)-(2-metil-2H- tetrazol-5-il)-amina		541,2	542,5
49	Éster metílico de ácido [2-(cicloexil- metóxi-metil)-5- trifluorometil-benzil]- (3,5-dicloro-benzil)- carbâmico		517,2	486,4 (M - 31)
50	Éster metílico de ácido (3-ciano-5- trifluorometil-benzil)- [2-(cicloexil-metóxi- metil)-5-trifluorometil- benzil]-carbâmico		542,2	587,6 (M + 45)

Preparação 19: (2-bromo-5-(trifluorometil)benzilóxi)triisopropilsilano



- A uma solução de (2-bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol (10 g; 39 Mmol) em N,N-dimetilformamida (100 mL) foram adicionados imidazol (6,82g; 100,1 Mmol) e cloreto de triisopropilsilila (9,6 mL; 55,2 Mmol) sob N₂. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 horas. A reação
- 5 foi diluída com acetato de etila e lavada com água (4X) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por 80g de coluna RediSep (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-10% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título (16,47g, 100%) como um óleo incolor. MS (GC)
- 10 Calculada: 410,0. Encontrada: 391 (M-F). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 4,84 (s, 2H), 1,25 (m, 3 H), 1,12 (d, 18H).

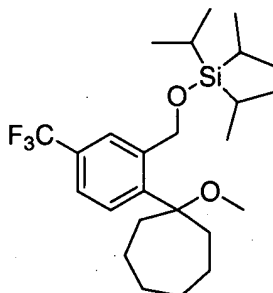
Preparação 20: 1-(4-(trifluorometil)-2-((triisopropilsililóxi)metil)fenil)cicloep-
tanol



- 15 A uma solução de (2-bromo-5-(trifluorometil)benziló-
xi)triisopropilsilano (604 mg; 1,47 Mmol) em tetraidrofurano (4 mL) sob N₂ a -
78°C foi adicionado n-butilítio (0,9 mL; 2,25 mmol; 2,5M em hexanos) gota a
gota durante 10 minutos. A reação foi agitada durante 5 minutos. Uma solu-
ção de cicloeptanona (0,21 mL; 1,78 Mmol) em hexanos (1,0 mL) foi adicio-
- 20 nada gota a gota durante 6 minutos. Após agitação durante 1 hora a -78°C, o
banho foi removido e agitado durante 1 hora. A mistura reacional foi saciada
com cloreto de amônio saturado aquoso e extraída com acetato de etila. A
camada orgânica foi lavada duas vezes com água e em seguida com sal-

moura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-10% de acetato de etila em heptano) para produzir 387 mg (59,3%) do composto título como um óleo incolor. MS - GC (EI): Calculada: 444,6. Encontrada: 426 (M-H₂O). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,62 (s, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,30, 7,88 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2H), 4,03 (s, 1 H), 2,07 - 1,98 (m, 4H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,67 - 1,5 (m, 4H), 1,19 (m, 3 H), 1,08 (S,18H).

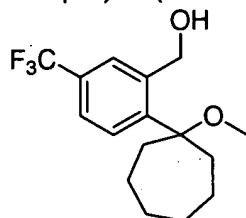
- 10 Preparação 21: (2-(1-metoxicicloetil)-5-(trifluorometil)benzilóxi)triisopropil-silano



- A uma solução de 1-(4-(trifluorometil)-2-((triisopropilsililóxi)metil)fenil)cicloeptanol (284 mg; 0,639 Mmol) em tetraidrofurano (3,5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado hidreto de sódio (40 mg; 1 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral). Após agitação em temperatura ambiente durante 15 minutos, iodeto de metila (80 uL; 1,28 Mmol) foi adicionado. A reação agitada durante 16 horas. Mais hidreto de sódio (20 mg; 0,5 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral) foi adicionado. Após 5 minutos, iodeto de metila (0,1 mL; 1,6 Mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 16 horas.
- 20 A reação foi saciada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água (2 x) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-15% de acetato de etila em heptanos) para produzir 279
- 25 mg (95,2%) do composto título como um óleo incolor. MS - GC (EI): Calculada: 458,6. Encontrada: 439 (M-F). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,22 (d, J = 1,24 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,30, 1,24 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,30 Hz, 1

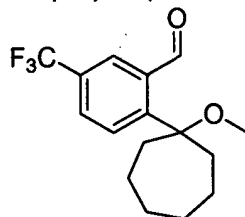
H), 5,11 (s, 2H), 2,95 (s, 3 H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,0 (dd, J = 14,94, 14,52 Hz, 1 H), 1,97 (dd, J = 14,94, 14,52 Hz, 1 H), 1,83 - 1,58 (m, 6H), 1,3 - 1,16 (m, 2H), 1,13 (S,12H), 1,11 (S,6H).

Preparação 22: (2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol



- 5 A uma solução de (2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzilóxi)triisopropilsilano (276 mg; 0,602 Mmol) em tetraidrofurano (3,5 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (0,62 mL; 0,62 mmol; 1,0 M de solução em tetraidrofurano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O
- 10 resíduo foi purificado por coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-30% de acetato de etila em heptano) para produzir 169 mg (92,9%) do composto título como uma goma incolor. MS-GC (EI): Calculada: 302,3. Encontrada: 302 (M). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2H), 3,00 (s, 3 H), 2,54 (bS, 1 H), 2,23 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,88 - 1,55 (m,
- 15 8H).

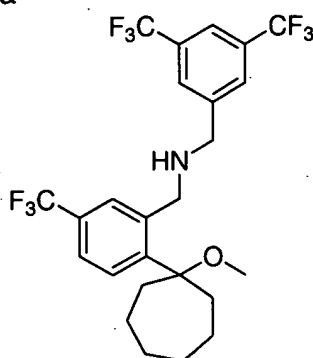
Preparação 23: 2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzaldeído



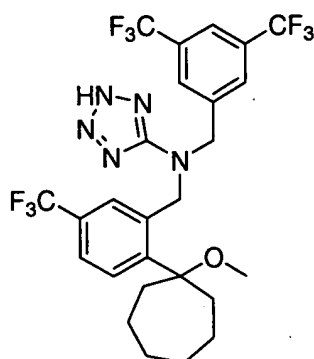
- A uma solução de (2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (167 mg; 0,552 Mmol) em cloreto de metileno (3,0 mL) foi
- 20 adicionado Reagente Dess-martin (290 mg; 0,683 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi diluída com acetato de etila e saciada com 1 N de hidróxido de sódio aquoso. Após divisão da camada aquosa, a camada orgânica foi lavada com água e salmoura. Ela foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O

resíduo foi purificado sobre um cartucho de sílica de 1 g Bakerbond (Mallin-
krodt Baker Inc. Phillipsburg, NJ) (eluído com 0-5% de heptano) para produ-
zir 167 mg de um óleo turvo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,91 (s, 1
H), 8,11 (d, $J = 2,07$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 8,71, 8,30$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J =$
5 7,88 Hz, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 2,25 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,94 - 1,57 (m, 8H).

Preparação 24: N-(2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzil)(3,5 Bis(tri-
fluorometil)fenil)metanamina



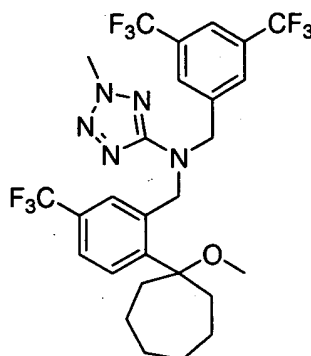
Uma mistura de 2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)ben-
zaldeído (167 mg; 0,556 Mmol) e 3,5-bistrifluorometil benzilamina (150 mg;
10 0,616 Mmol) em tolueno (4 mL) foi aquecida ao refluxo durante 16 horas,
após o que o solvente foi removido. Etanol (4 mL) e boroidreto de sódio (31
mg; 0,819 Mmol) foram adicionados ao resíduo. A mistura resultante foi agi-
tada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado
sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado
15 duas vezes com água e secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob
pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre uma coluna RediSep de 12
g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-25% de acetato de etila em
heptano) para produzir 194 mg (66,1% para 2 etapas) do composto título
como uma goma. MS (ES $^{+}$): Calculada: 527,4. Encontrada: 528,4 (M+H).
20 Exemplo 51: N-(2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(tri-
fluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-amina



A uma solução de N-(2-(1-metoxicicloheptil)-5-(trifluorometil)benzil)-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metanamina (181 mg; 0,343 Mmol) e triidrato de acetato de sódio (100 mg; 0,734 mmol) em metanol (2 mL) foi adicionado brometo de cianogênio (0,9 mL; 4,5 mmol; 5,0 M de solução em acetonitrilo). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado duas vezes com água e em seguida com salmoura. Ele foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para fornecer 199 mg (68%) de goma crua. MS (ES⁻): Calculada: 552,4. Encontrada: 551,5 (M-H).

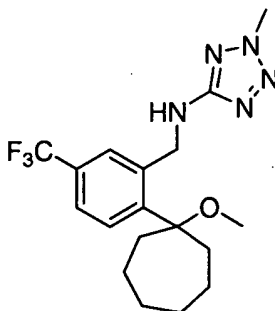
Uma mistura de amino-nitrilo (197 mg; 0,357 mmol), azida de sódio (120 mg; 1,84 Mmol) e cloridrato de trietilamina (247 mg; 1,79 Mmol) em tolueno (3 mL) foi aquecida ao refluxo durante 16 horas. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada duas vezes com água e em seguida salmoura. O orgânico foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 12 g (Teredyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 20-75% de acetato de etila) para fornecer 145 mg (70% de produção para 2 etapas) de goma incolor. MS (ES⁺): Calculada: 595,5. Encontrada: 596,5 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,72 (s, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (s, 1 H), 4,92 (s, 4H), 3,15 (bm, 3 H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,86 - 1,047 (m, 8H).

Exemplo 52: N-(2-(1-metoxicicloheptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



- A. uma solução de N-(2-(1-metoxიციკლოპტილ)-5-(ტრიფლურომეთილ)ბენზილ)-N-(3,5-ბის(ტრიფლურომეთილ)ბენზილ)-2H-ტეტრაზოლ-5-ამინა (145 mg; 0,243 Mmol) em 2-metiltetraidrofurano (2,5 mL) foram adicionados carbonato de sódio (110 mg; 1,03 mmol), N,N-dimetilformamida (1,0 mL) e sulfato de dimetila (70 uL; 0,739 mmol). A reação foi agitada durante 16 horas em 60°C. A reação foi diluída com acetato de etila, lavada duas vezes com água e em seguida salmoura. O orgânico foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer 120 mg (80,9% de produção) de uma goma incolor que se cristalizou em um sólido branco em repouso. Ponto de fusão: 103-104°C. MS (ES+): Calculada: 609,5. Encontrada: 610,5 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 7,72 (s, 2H), 7,47 (d, J=7,47 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,20 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,12 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,8 - 1,46 (m, 8H).

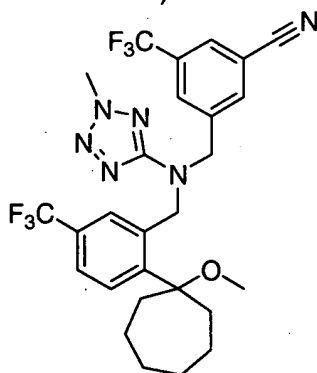
Preparação 25: N-(2-(1-metoxიციკლოპტილ)-5-(ტრიფლურომეთილ)ბენზილ)-2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ამინა



- Uma mistura de 2-(1-metoxიციკლოპტილ)-5-(ტრიფლურომეთილ)ბენზალდეído (118 mg, 0,393 Mmol) e 2-მეთილ-2H-ტეტრაზოლ-5-ამინა (148 mg, 1,49 Mmol) em tolueno (3 mL) foi aquecida ao refluxo durante 16 horas, após o

que o solvente foi removido para fornecer um sólido viscoso. Etanol (3 mL) e boroidreto de sódio (25 mg; 0,660 Mmol) foram adicionados ao resíduo. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado duas vezes com água e secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O cru foi purificado sobre Redi-Sep de 4g (eluído com 20-60% de acetato de etila em heptano) para fornecer 83 mg (55% de produção) de composto título. MS (ES⁺): Calculada: 383,4. Encontrada: 352,3 (M-OMe). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (s, 1 H), 7,48 (dd, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 6,22 Hz, 2H), 4,75 (t, J = 6,22 Hz, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,26 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 4H).

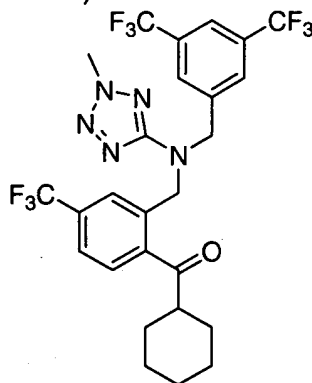
Exemplo 53: 3-(((2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo



Uma mistura de N-(2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (75 mg; 0,2 Mmol) foi agitada em N,N-dimetilformamida (1 mL). A esta foi adicionado hidreto de sódio (16 mg; 0,4 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral). Após agitação em temperatura ambiente durante 20 minutos, uma solução de 3-(bromometil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (60 mg; 0,227 Mmol) em N,N-dimetilformamida (0,1 mL) foi adicionada. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas. Mais hidreto de sódio (5 mg; 0,125 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral) foi adicionado. A reação foi agitada durante 15 minutos. A reação foi saciada com água, diluída com acetato de etila e lavada com água

(2 x) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O cru foi purificado sobre uma coluna RediSep de 4g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer 86 mg (78% de produção) do composto título como uma goma. MS (ES⁺): Calculada: 566,5. Encontrada: 567,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,21 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,13 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,82 - 1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,47 (m, 4H).

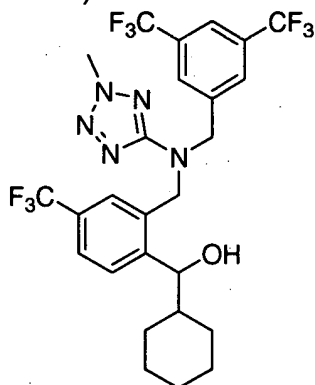
- 10 Preparação 26: (2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanona



- Uma mistura de 2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzonitrilo (445 mg; 0,875 Mmol) e cloreto de cicloexilmagnésio (1,8 mL; 3,6 mmol; 2,0 M em éter dietílico) em tolueno (7 mL) foi aquecida em um reator de microondas em 66°C durante 50 minutos. A reação foi adicionada ao ácido hidrolórico a 2N aquoso (30 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 42 horas. A reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura. Ela foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-35% de acetato de etila em heptano) para fornecer 235 mg (45,2%) de uma goma laranja amarelada clara. MS (ES⁺): Calculada: 593,4. Encontrada: 594,4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,74 (s, 1 H), 7,67 (s, 2H), 7,64 (d, J=8,30 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 7,88 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 4,83 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,19 (s, 3 H), 3,02 (m,
- 25

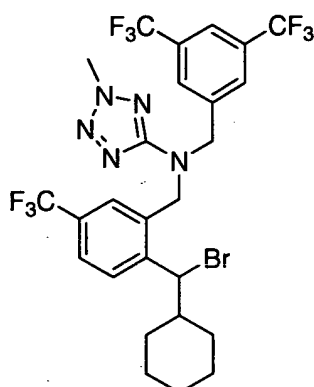
1 H), 1,81 (d, J = 9,96 Hz, 3 H), 1,71 (d, J = 12,86 Hz, 1 H), 1,42 - 1,18 (m, 6H).

Preparação 27: (2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol



- 5 Uma solução de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol (152 mg; 0,256 Mmol) e boroidreto de sódio (22 mg; 0,582 Mmol) em metanol (1,5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em acetato de etila,
- 10 lavado duas vezes com água e em seguida salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 20-50% de acetato de etila em heptano) para fornecer 152 mg (99,7% de produção) do composto título como uma goma incolor. MS
- 15 (ES⁺): Calculada: 595,5. Encontrada: 596,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,66 (s, 2H), 7,57 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 4,88 (d, J = 15,77 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 15,77 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 16,18 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 7,05 Hz, 1 H), 4,21 (s, 3 H), 2,20 (bs, 1 H), 1,94 (d, J = 12,45 Hz, 1 H), 1,78
- 20 (m, 1 H), 1,69 - 1,51 (m, 4H), 1,2 - 0,88 (m, 4H).

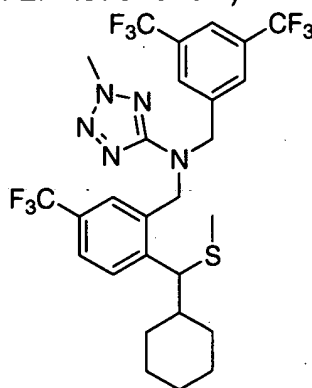
Preparação 28: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(bromo-cicloexil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



A uma solução de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanol (51 mg; 0,086 Mmol) em cloreto de metileno (1,2 mL) foram adicionados N-bromossuccinimida (63 mg; 0,354 Mmol) e trifenilfosfina (97 mg; 0,369 mmol).

- 5 A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi diretamente purificada sobre coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-45% de acetato de etila em heptano) para fornecer 27 mg (48% de produção) do composto título como uma goma incolor. MS (ES⁺): Calculada: 657,1. Encontrada: 658,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,65 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 4,99 (d, J = 9,96 Hz, 1 H), 4,91 (d, J = 15,35 Hz, 1 H), 4,68 (q, J = 15,77 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 16,26 Hz, 1 H), 4,24 (s, 3 H), 2,34 (d, J = 12,86, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,80 (d, 13,28 Hz, 1 H), 1,63 (t, J = 10,35 Hz, 2H), 1,39 - 1,22 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 0,98 (m, 1 H), 0,76 (m, 1 H).
- 10
- 15

Exemplo 54: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metilsulfanil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

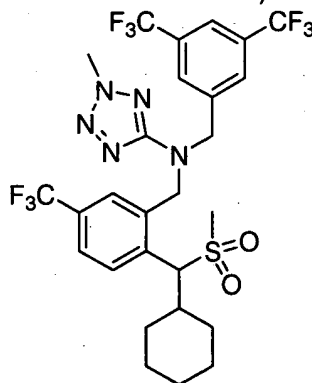


A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(bromo-

cicloexil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (26 mg; 0,039 Mmol) em THF (1 mL) foi adicionado tiometóxido de sódio (8 mg; 0,114 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi diluída com acetato de etila e lavada duas vezes com água.

- 5 A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada para fornecer 23 mg (93% de produção) do composto título como uma goma. MS (ES+): Calculada: 625,6. Encontrada: 626,0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD-Cl₃) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,67 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,88 Hz, 1 H), 7,75 - 7,56 (bS, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,79 (t, J = 15,35 Hz, 2H), 4,69 (t, J = 15,77 Hz, 2H),
10 4,23 (s, 3 H), 3,81 (bS, 1 H), 2,21 (d, J = 12,86 Hz, 1 H), 1,76 (s, 3 H), 1,76 - 1,57 (m, 4H), 1,36 (d, J = 12,45 Hz, 1 H), 1,25 - 1,03 (m, 3 H), 1,0 - 0,76 (m, 2H).

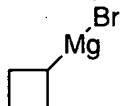
Exemplo 55: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metanossulfonil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



- 15 A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metilsulfanil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (27 mg; 0,043 Mmol) em cloreto de metileno (1,0 mL) foi adicionado ácido metacloroperbenzóico (17 mg; 0,098 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. Após adicionar bicarbonato de sódio aquoso
20 saturado (2 gotas), a reação foi agitada durante 15 minutos. A mistura resultante foi filtrada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-40% de acetato de etila em heptano) para fornecer 16,5 mg (58% de produção) do composto título como uma goma. MS
25 (ES+): Calculada: 657,6. Encontrada: 658,5 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD-

Cl_3) δ ppm 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,70 (s, 2H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 4,91 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H), 4,83 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H), 4,62 (d, $J = 14,11$ Hz, 1 H), 4,58 (d, $J = 15,77$ Hz, 1 H), 4,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,24 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,39 (m, 2H), 1,78 (d, $J = 14,11$ Hz, 1 H), 1,63 (t, $J = 12,86, 12,03$ Hz, 2H), 1,4 - 1,05 (m, 5H), 0,79 (m, 1 H).

Preparação 29: Brometo de ciclobutilmagnésio



A uma suspensão de grânulos de magnésio (210 mg; 8,64 Mmol) e iodo (54 mg, 0,212 Mmol) em dimetoxietano (3,5 mL) foi adicionado brometo de ciclobutila (0,2 mL; 2,12 Mmol) com agitação em um banho de óleo em 50°C. Iodometano (0,05 mL; 0,8 Mmol) foi adicionado seguido por brometo de ciclobutila (0,2 mL; 2,12 mmol). Uma alíquota adicional de iodo-

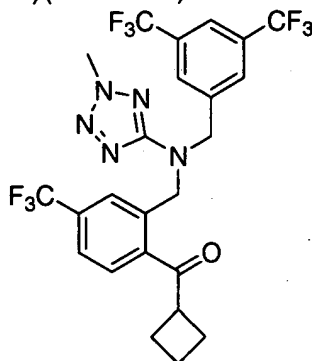
10 metano (0,1 ml; 1,6 Mmol) foi adicionada em seguida a reação foi agitada em 50°C durante 1,5 hora antes de ser deixada resfriar para a temperatura ambiente. A concentração de brometo de ciclobutilmagnésio foi determinada

15 utilizando-se o método descrito por Love, B.E. e Jones, E. G, Journal of Organic Chemistry, 1999, 64, 3755 como segue.

A uma solução de fenilhidrazona de salicilaldeído (80 mg; 0,376 Mmol) em tetraidrofurano (10 mL) em temperatura ambiente foi adicionada a solução de brometo de ciclobutilmagnésio gota a gota. O ponto final, indica-

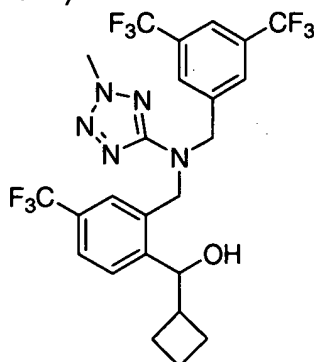
20 do por uma mudança de cor de amarelo para laranja, foi alcançado após a adição de 0,62 mL da solução de brometo de ciclobutilmagnésio, indicando uma molaridade de 0,6 M.

Preparação 30: (2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)(ciclobutil)metanona



A uma solução de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (Preparação 6, 0,5 mmol, 281mg) em THF anidroso foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio/cloreto de lítio em THF (0,72 M, 1,5 mmol, 2,1 mL, preparado de acordo com o procedimento descrito no *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 3333). A mistura foi resfriada para 0°C e agitada durante 3 horas antes de resfriar para -78°C. A esta foi adicionada uma solução de CuCN·2LiCl em THF (1 M, 0,5 mmol, 0,5 mL, solução preparada por agitação de 1 equivalente de CuCN com 2 equivalentes de LiCl recentemente secado em THF anidroso (1 mL por equivalente) até todo o sólido ser dissolvido). Após 30 minutos em -78°C, uma solução de cloreto de ciclobutilcarbonila (1,5 mmol, 178 mg) em THF anidroso (2 mL) foi adicionada e a mistura foi deixada aquecer para a temperatura ambiente antes de verter em uma solução aquosa de cloreto de amônio à qual algum hidróxido de amônio foi adicionado. Esta mistura foi filtrada através de Celita® e extraída com diclorometano (2 x). A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidroso e evaporada até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica utilizando-se uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-65% de acetato de etila em heptano) para fornecer o composto título (81,7 mg, 29%) MS (ES+): Calculada: 565,4. Encontrada: 566,4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,68 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 9,54 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,19 (s, 3 H), 3,88 (m, 1 H), 2,4 - 1,2,1 (m, 4H), 2,1 - 1,2,0 (m, 1 H), 1,96 - 1,8 (m, 1 H).

Preparação 31: (2-(((3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-4-trifluorometil-fenil)-ciclobutil-metanol



A uma solução de 2-(((3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-

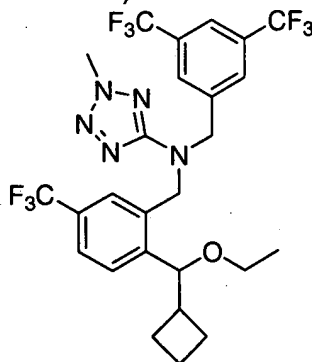
tetrazol-5-il)-amino]-metil}-4-trifluorometil-benzaldeído (1,5 g; 2,9 Mmol) em tetraidrofurano (14 mL) em -10°C foi adicionado gota a gota brometo de ciclobutilmagnésio (9 mL; 5,4 mmol; 0,6 M de solução em tetraidrofurano). A reação foi agitada em -10°C durante 1,5 hora. Para saciar a reação, em 0°C

5 foi adicionado ácido hidrocloreto a 2 N aquoso. A reação foi extraída com acetato de etila. O orgânico foi lavado com ácido hidrocloreto a 2 N aquoso, água e salmoura. Foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 15-70% de acetato de etila em heptano)

10 para fornecer 420 mg (25% de produção) como uma goma. MS (ES⁻): Calculada: 567,4. Encontrada: 612,6 (M+HCO₂⁻). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,66 (s, 2H), 7,52 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,86 (q, J = 15,77 Hz, 2 H), 4,86 (s, 1 H), 4,77 (q, J = 15,77, 16,18 Hz, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 2,68 (m, 1 H), 2,05 - 1,96 (m, 2 H), 1,93

15 - 1,76 (m, 3 H), 1,70 (m, 1 H).

Exemplo 56: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclobutil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



A uma solução de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-ciclobutil-metanol (23 mg;

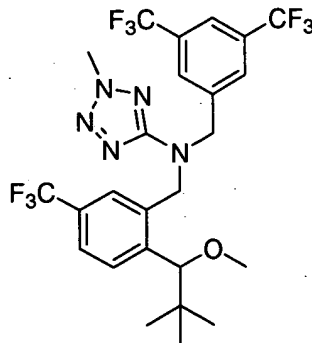
20 0,041 Mmol) em THF (1,5 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (15 mg; 0,375 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral). Após agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos iodeto de etila (0,05 mL; 0,625 Mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 2 horas. Mais hidreto de sódio (15 mg; 0,375 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral) e iodoetano

25 (0,05 mL; 0,625 Mmol) foram adicionados. A reação foi agitada durante 72 horas. A reação foi saciada com 2 gotas de água. A reação foi filtrada sobre

um cartucho de sílica Bakerbond de 1 g (Mallinkrodt Baker Inc. Phillipsburg, NJ) (eluída com acetato de etila). O cru foi purificado por coluna RediSep (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer 21 mg (87% de produção) de uma goma. MS (ES⁺):

- 5 Calculada: 595,5. Encontrada: 596,4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,65 (s, 2 H), 7,53 (s, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 4,83 (q, J = 16,18 Hz, 2 H), 4,73 (q, J = 16,18, 14,11 Hz, 2 H), 4,42 (d, J = 6,64 Hz, 1 H), 4,22 (s, 3 H), 3,20 (m, J = 7,05, 6,64 Hz, 2 H), 2,49 (m, J = 7,88, 7,05 Hz, 1 H), 2,07 - 1,57 (m, 6H), 1,11 (t, J = 7,05 Hz, 3 H).

- 10 Exemplo 57: N-(2-(1-metóxi-2,2-dimetilpropil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

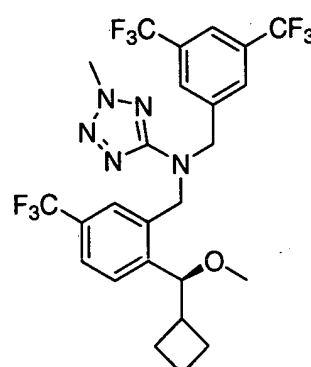
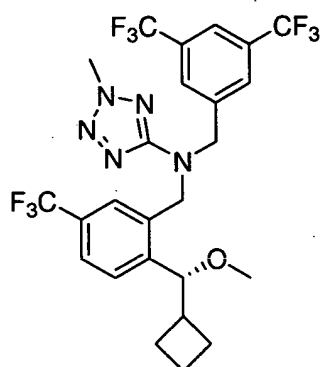


O composto título foi preparado de uma maneira análoga àquela descrita para a preparação de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclobutil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina de 2-[[[3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-benzaldeído pela adição de cloreto de terc-butilmagnésio seguido por O-metilação com iodeto de metila.

LC-MS (ES⁻): Calculada: 583,4. Encontrada: 628 (M+HCO₂⁻).

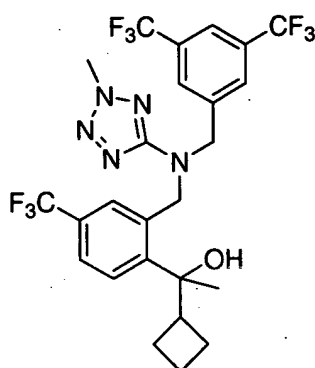
Exemplos 58 e 59: (R)-N-(2-(ciclobutil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-

- 20 N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina e (S)-N-(2-(ciclobutil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



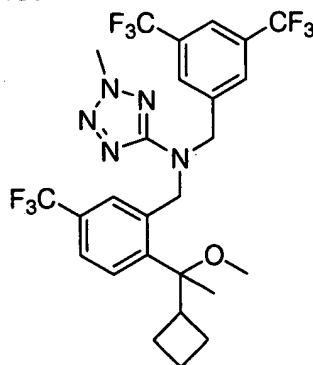
Os enantiômeros de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-ciclobutil-metanol foram separados como segue. A mistura racêmica do álcool (431 mg) foi dissolvida em metanol, injetada sobre uma coluna Chiralpak AD (10 cm x 50 cm) (Chiral Tech Inc. Westchester, PA, USA) e eluída utilizando-se heptano / 2-propanol (96:4, 475 mL/minuto). Enantiômero 1 (170 mg, 100% ee) eluído em 9,880 minutos, e enantiômero 2 (163 mg, 95,8% ee) eluído em 11,200 minutos sobre uma coluna Chiralpak AD-H. Cada enantiômero foi convertido no composto título utilizando-se um procedimento de O-metilação análogo àquele utilizado para a preparação de (3,5-bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-4-metil-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina. Enantiômero 1 (do pico de 9,88 minutos): $[\alpha]_D^{20} = + 38,02^\circ$ (c 0,0142 g/ml, metanol). Enantiômero 2 (do pico de 11,2 minutos): $[\alpha]_D^{20} = - 35,88^\circ$ (c 0,0119 g/ml, metanol). MS (ES+): Calculada: 581,4. Encontrada: 582,5 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,66 (s, 2 H), 7,55 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,82 (q, J = 16,18 Hz, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,34 (d, J = 7,05 Hz, 1 H), 4,23 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 2,50 (m, 1 H), 2,04 - 1,85 (m, 2 H), 1,83 - 1,61 (m, 4H).

Preparação 32: 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-ciclobutiletanol



A uma solução de (2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)(ciclobutil)metanona (Preparação 29, 28 mg; 0,050 Mmol) em tetraidrofurano (0,5 mL) foi adicionado brometo de metilmagnésio (50 uL; 0,15 mmol; 3,0 M em éter dietílico). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi saciada com 2 gotas de água e 1 gota de ácido hidrocloreto a 2 N aquoso. A mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada sobre a coluna contendo sílica gel e sulfato de sódio. O cru foi purificado sobre coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-50% de acetato de etila em heptano) para fornecer 22 mg (76% de produção) do composto título como uma goma incolor. MS (ES⁻): Calculada: 581,4. Encontrada: 580,6 (M-H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,33 (d, J = 9,13 Hz, 1 H), 5,27 (d, J = 16,60 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 16,18 Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,18 (s, 3 H), 2,97 (m, 1 H), 2,12 - 1,69 (m, 6H), 1,43 (s, 3 H).

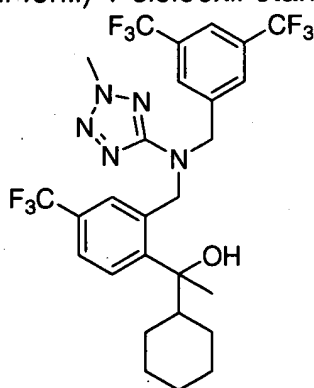
Exemplo 60: N-(2-(1-ciclobutil-1-metoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



A uma solução de 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-ciclobutiletanol (22 mg;

0,038 Mmol) em tetraidrofurano (1,5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (10 mg; 0,25 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral). A reação foi agitada durante 10 minutos. Iodometano (0,05 mL; 0,80 Mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi sa-
 5 ciada com água. A mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada sobre sulfato de sódio e coluna de sílica gel. Após ser concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi apreendido em acetato de etila e lavado com água (2 x) e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e con- centrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre uma coluna
 10 RediSep de 4g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-50% de ace- tato de etila em hexanos) para fornecer 18 mg (80% de produção) do com- posto título como uma goma incolor. MS (ES+): Calculada: 595,5. Encontra- da: 596,5 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,3 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,8 (q, $J = 16,18$ Hz, 2 H), 4,2 (s, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 1,99
 15 (m, 1 H), 1,89 - 1,6 (m, 6H), 1,59 (s, 3 H).

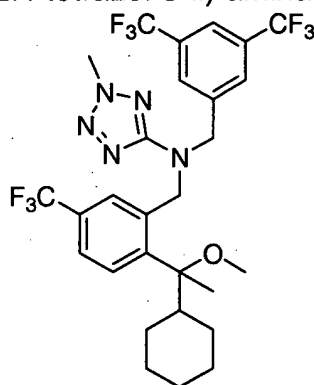
Preparação 33: 1-(2-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)- amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil]-1-cicloexil-etanol



A uma solução de (2-[[[(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-
 20 tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4-trifluorometil-fenil)-cicloexil-metanona (143 mg; 0,241 Mmol) em tetraidrofurano (2,5 mL) em 0°C foram adicionados 3,0 M de brometo de metilmagnésio em tetraidrofurano (0,25 mL; 0,75 mmol). Após 15 minutos, o banho foi removido e a reação foi agitada em temperatura ambi- ente durante 3 horas. A reação foi saciada com 2 gotas de água. A reação
 25 foi diluída com acetato de etila e secada sobre sulfato de sódio e concentra-

da sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-50% de acetato de etila em heptano) para fornecer 158 mg (108% de produção) de um óleo incolor. MS (ES⁺): Calculada: 609,5. Encontrada: 610,4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,46 (d, J = 16,18 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 16,60 Hz, 1 H), 4,82 (q, J = 16,18 Hz, 2 H), 4,18 (s, 3 H), 1,78 - 1,6 (m, 6H), 1,58 (s, 3 H), 1,40 (m, 1 H), 1,13 - 0,94 (m, 4H).

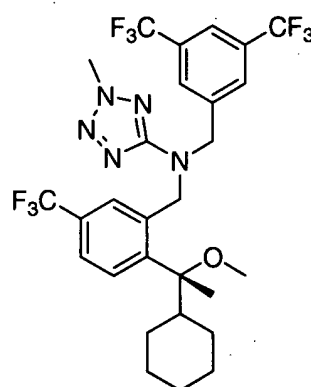
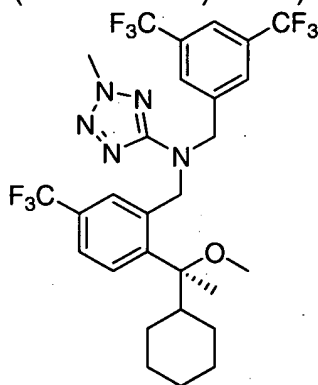
Exemplo 61: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-cicloexil-1-metóxi-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



A uma solução de 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-cicloexiletanol (26 mg; 0,043 Mmol) em tetraidrofurano (0,7 mL) foi adicionado hidreto de sódio (11 mg; 0,275 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral). Após agitação durante 30 minutos em temperatura ambiente, iodometano (30 uL; 0,485 Mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 16 horas. Mais hidreto de sódio (12 mg; 0,3 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral) e iodometano (30 uL; 0,485 Mmol) foram adicionados. Após 1 hora mais hidreto de sódio (12 mg; 0,3 mmol; 60% de dispersão em óleo mineral) foi adicionado. Após 30 minutos, iodometano (30 uL; 0,485 Mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 2 horas. A reação foi saciada com ácido hidrocloreto a 2 N aquoso (6 gotas). A mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada sobre sulfato de sódio/tampão de sílica. Em seguida a solução foi concentrada. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-25% de acetato de etila em heptano) para fornecer 19 mg (71% de

produção) de uma goma incolor. MS (ES⁺): Calculada: 623,5. Encontrada: 592,5 (M-OCH₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 17,43 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 17,43 Hz, 1 H), 4,79 (q, J = 16,60, 16,18 Hz, 2 H), 4,19 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 2,01 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 1,78 - 1,67 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,11 - 0,83 (m, 6H).

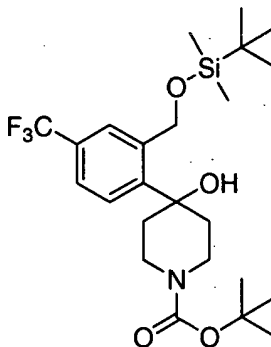
Exemplos 62 e 63: Separação dos isômeros – (S)-N-(2-(1-cicloexil-1-metoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina e (R)-N-(2-(1-cicloexil-1-metoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



Os enantiômeros do Exemplo 61 foram preparados como segue. A mistura racêmica do álcool (Preparação 33, 154 mg) foi dissolvida em metanol, injetada sobre uma coluna Chiralpak AD (10 cm x 50 cm) (Chiral Tech Inc. Westchester, PA, USA) e eluída utilizando-se heptano / 2-propanol (96:4, 475 mL/minuto). Enantiômero 1 (91 mg, 100% ee) eluído em 4,429 minutos, e enantiômero 2 (85 mg, 100% ee) eluído em 5,513 minutos sobre uma coluna Chiralpak AD-H. Cada enantiômero foi convertido no composto título de acordo com o procedimento análogo àquele utilizado para a Preparação do Exemplo 61. Enantiômero 1 (de álcool de eluição precoce): $[\alpha]_D^{20} = +17,56^\circ$ (c = 0,00705 g/mL, metanol). Enantiômero 2 (álcool de eluição tardia): $[\alpha]_D^{20} = -17,41^\circ$ (c = 0,0065 g/mL, metanol). MS (ES⁺): Calculada: 623,5. Encontrada: 592,5 (M-OCH₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,88 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 17,43 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 17,84 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 16,18 Hz, 1 H), 4,73 (d, J = 16,6 Hz, 1 H), 4,19 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 2,01 (d,

J = 11,62 Hz, 1 H), 1,78 - 1,67 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 2 H), 1,53 (s, 3 H), 1,11 - 0,89 (m, 3 H).

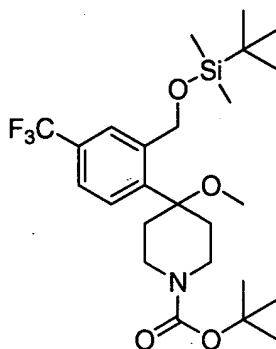
Preparação 34: 4-(2-((terc-Butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila



- 5 A uma solução de (2-bromo-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano (904 mg; 2,45 Mmol) em tetraidrofurano (6,0 mL) em -78°C foi adicionado gota a gota n-butillítio (1,5 mL; 3,75 mmol; 2,5 M em hexanos). A reação foi agitada em -78°C durante 5 minutos. Em seguida uma
- 10 solução de Boc-piperidona (831 mg; 4,17 Mmol) em tetraidrofurano (3 mL) foi adicionada gota a gota na reação. Durante a adição a reação tornou-se amarela em cor. A reação foi agitada em -78°C deixando-a aquecer para -40°C dentro de 1 hora. A reação foi saciada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com cloreto de amônio aquoso saturado, água e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de
- 15 sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5 - 15% de acetato de etila em heptano) para fornecer 526 mg (43,9% de produção) de um sólido branco. MS (ES⁺): calculada 489,6. Encontrada: 534,6 (M+HCO₂⁻). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,54 (dd, J = 8,30, 8,71 Hz, 1
- 20 H), 7,49 (d, J = 1,66 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,04 (d, J = 16,18 Hz, 2 H), 3,28 (dt, J = 12,86, 2,90, 13,28, 2 H), 2,00 (dt, J = 12,86, 13,28, 4,98, 4,56, 2 H), 1,84 (d, J = 12,45 Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,13 (s, 6 H).

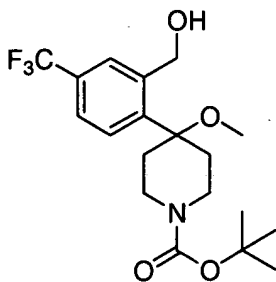
Preparação 35: 4-(2-((terc-Butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila

25



A uma solução de 4-(2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (526 mg; 1,07 Mmol) em tetraidrofurano (6 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (75 mg; 60% de dispersão em óleo mineral). A reação foi agitada durante 10 minutos. Em seguida iodometano (0,10 mL; 1,61 Mmol) foi adicionado. A reação foi agitada durante 72 horas em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água e 2 N de ácido hidroclicórico. A reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura. Foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-20% de acetato de etila em heptano) para fornecer 540 mg (99,8% de produção) de uma goma incolor. MS (ES⁺): Calculada: 503,6. Encontrada: 445,4 (M-^tBuH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,49, (dd, J = 7,88, 8,30 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,03 (bs, 2 H), 3,16 (bs, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,15 (d, J = 12,86 Hz, 2 H), 1,85 (bs, 2 H), 1,48 (s, 9 H), 0,98 (s, 9 H), 0,14 (s, 6 H).

Preparação 36: 4-(2-(Hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila

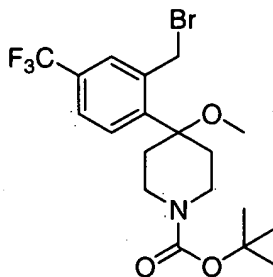


Uma solução de 4-(2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (540 mg; 1,07 Mmol) e fluoreto de tetrabutilamônio (1,7 mL; 1,7 mmol; 1,0 M em tetraidrofu-

rano) em tetraidrofurano (6 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-90% de acetato de etila em heptano) para fornecer 414 mg (99,2%

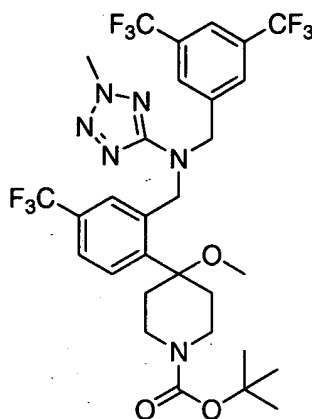
- 5 de produção) como uma goma incolor. MS (ES⁺): Calculada: 389,4. Encontrada: 390,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,02 (d, J = 12,45 Hz, 2 H), 3,19 (t, J = 12,45 Hz, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,39 (bs, 1 H), 2,24 (d, J = 14,11 Hz, 2 H), 1,86 (dt, J = 13,28, 4,15, 4,56 Hz, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

- 10 Preparação 37: 4-(2-(Bromometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila



- A uma solução de 4-(2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (410 mg; 1,05 Mmol) em cloreto de metileno (7 mL) foram adicionados N-bromossuccinimida (342 mg; 1,92 Mmol) e trifenilfosfina (516 mg; 1,96 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi em seguida purificada sobre
- 15 coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluída com 5-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer 433 mg (90% de produção) de um óleo incolor. MS (ES⁺): Calculada: 452,3 (⁸¹Br). Encontrada: 407,2 (M
- 20 (⁸¹Br)-HCO₂⁻). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 (d, J = 1,66 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 8,30, 1,66 Hz, 1 H), 7,34, (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,04 (d, J = 12,86 Hz, 2 H), 3,21 (t, J = 12,86, 13,28 Hz, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,26 (d, J = 14,11 Hz, 2 H), 1,86 (t, J = 12,86, 14,11 Hz, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

- Exemplo 64: 4-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila
- 25



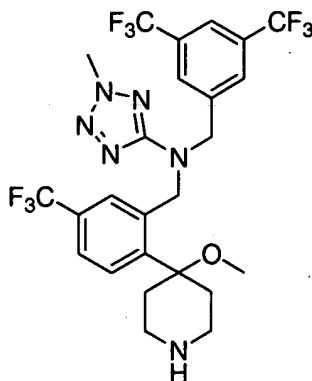
A uma solução de N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (432 mg; 1,32 mmol) em tetraidrofurano (5,0 mL) foi adicionado gota a gota 1,0 M de t-butóxido de potássio em tetraidrofurano (1,1 mL). A reação foi agitada durante 5 minutos. Uma solução de 4-(2-

5 (bromometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (432 mg; 0,955 Mmol) em tetraidrofurano (0,7 mL) foi adicionada gota a gota à reação. A reação foi agitada em temperatura ambiente. A reação foi saciada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura. Foi em seguida secada com sulfato de sódio e

10 concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado sobre coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-50% de acetato de etila em heptano) para fornecer 371 mg (55,8% de produção) de uma goma incolor. MS (ES⁺): Calculada: 696,6. Encontrada: 697,4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,51 (m, 2 H),

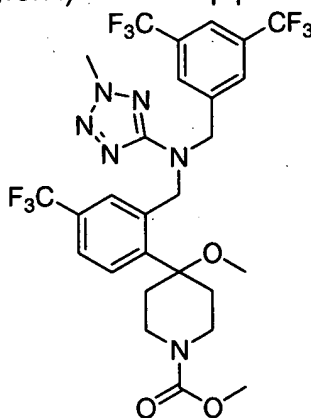
15 7,37 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 4,0 (bs, 2 H), 3,12 (bs, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,12, (bs, 2 H), 1,82 (bs, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Exemplo 65: N-(2-(4-metoxipiperidin-4-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



A uma solução de 4-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila (321 mg; 0,461 Mmol) em 1,4-dioxano (2,5 mL) foram adicionados 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (0,5 mL; 2 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. 4,0 M de cloreto de hidrogênio em 1,4-dioxano (1,5 mL; 6 Mmol) foram adicionados e agitados durante 1 hora. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Acetato de etila foi adicionado ao resíduo e foi concentrado sob pressão reduzida. Éter isopropílico foi adicionado e deixado assentar durante 16 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco. O sólido branco foi triturado com éter isopropílico e filtrado para fornecer 254 mg (87,1% de produção) de um sólido branco. MS (ES⁺): Calculada: 596,4. Encontrada: 597,4 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 (s, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,88 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,19 (s, 3 H), 3,35 (m, 4H), 3,03 (s, 3 H), 2,56 (d, J = 12,86 Hz, 2 H), 2,14 (m, 2 H).

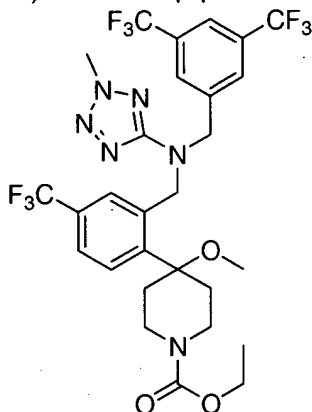
Exemplo 66: 4-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de metila



A uma suspensão de N-(2-(4-metoxipiperidin-4-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (31 mg; 0,049 Mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL) foi adicionado diisopropiletilamina (0,05 mL; 0,287 mmol). Cloroformiato de metila (10 µL; 0,129 Mmol) foi em seguida adicionado. A reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi filtrada sobre a coluna de sílica/sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi

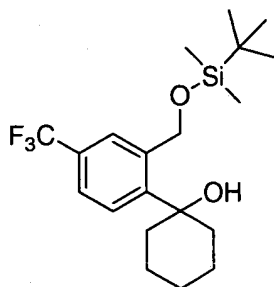
purificado por coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (5-80% de acetato de etila em heptano) para fornecer 32 mg (100%) de uma goma. MS (ES⁺): Calculada: 654,5. Encontrada: 655,5 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,50 (d, J = 7,05 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,2 (s, 3 H), 4,02 (bm, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,17 (t, J = 12,45, 12,03 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,14 (m, 2 H), 1,9 - 1,75 (m, 2 H).

Exemplo 67: 4-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de etila



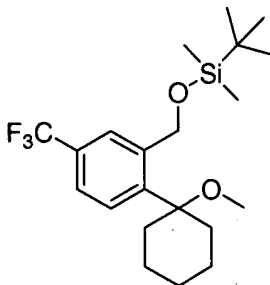
A uma suspensão de N-(2-(4-metoxipiperidin-4-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (31 mg; 0,049 Mmol) em cloreto de metileno (0,5 mL) foi adicionado diisopropiletilamina (0,05 mL; 0,287 mmol). Cloroformiato de etila (10 µL; 0,104 Mmol) foi em seguida adicionado. A reação resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi filtrada sobre a coluna de sílica/sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (30-85% de acetato de etila em heptano) para fornecer 32 mg (98%) de uma goma. MS (ES⁺): Calculada: 668,5. Encontrada: 669,6 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,51 (d, J = 6,64 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,71 Hz, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,2 (s, 3 H), 4,14 (q, J = 7,05, 2 H), 4,02 (bm, 2 H), 3,16 (t, J = 12,45 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,14 (m, 2 H), 1,9 - 1,63 (m, 2 H), 1,27 (t, J = 7,05 Hz, 3 H).

Preparação 38: 1-(2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)fenil)cicloexanol



A uma solução de (2-bromo-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano (140 mg; 0,379 Mmol) em tetraidrofurano (0,5 mL) em -78°C foi adicionado gota a gota n-butillítio (0,4 mL; 0,64 mmol; 1,6 M em hexanos). A reação foi agitada em -78°C durante 15 minutos. Cicloexanona (0,8 mL; 7,7 Mmol) foi adicionada, agitada em -78°C durante 10 minutos. A reação foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. A reação foi saciada com 2 gotas de água. Foi diluída com acetato de etila e filtrada através de uma coluna contendo sílica gel e sulfato de sódio. O cru foi em seguida purificado sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-40% de acetato de etila em heptano) para fornecer 112 mg (76%) como um líquido. MS (ES⁺): Calculada: 388,5. Encontrada: 433,2 (M+HCO₂⁻). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,58 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 3,92 (s, 1 H), 1,94 - 1,73 (m, 6H), 1,68 - 1,6 (m, 2 H), 1,31 (m, 2 H), 0,93 (s, 9 H), 0,12 (s, 6 H).

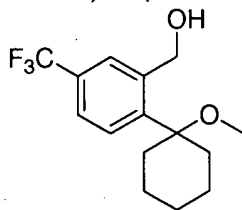
Preparação 39: (2-(1-metoxicicloexil)-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano



A uma solução de 1-(2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)fenil)cicloexanol (108 mg; 0,278 Mmol) em tetraidrofurano (2 mL) em 0°C foi adicionado hidreto de sódio (22 mg; 0,55 mmol). A reação foi agitada em 0°C durante 30 minutos. Em seguida iodometano (50 µL; 0,80 Mmol) foi adicionado. A reação foi agitada em 0°C durante 30 minutos e em seguida

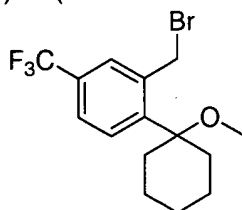
em temperatura ambiente durante 16 horas. Mais iodometano (20 μ L; 0,32 Mmol) foi adicionado e agitado durante 4 horas. A reação foi saciada com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O cru foi purificado sobre uma coluna RediSep de 4g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5 - 15% de acetato de etila em heptano) para fornecer 63 mg (55%) do composto título como um óleo incolor. MS-GC (EI): Calculada: 402,5. Encontrada: 383 (M-F). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,51 (d, $J = 7,88$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 7,47$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,16 (d, $J = 12,45$ Hz, 2 H), 1,8 - 1,56 (m, 8H), 0,98 (s, 9 H), 0,13 (s, 6 H).

Preparação 40: (2-(1-metoxicicloexil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol



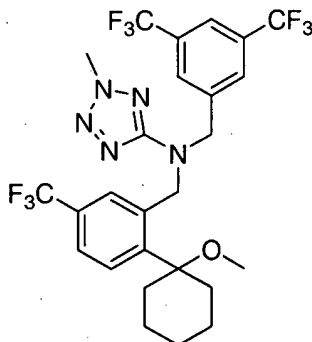
Uma solução de (2-(1-metoxicicloexil)-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano (61 mg; 0,15 Mmol) e fluoreto de tetrabutylamônio (0,2 mL; 0,2 mmol; 1,0 M em tetraidrofurano) foi agitada em tetraidrofurano (1 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-40% de acetato de etila em heptano) para fornecer 30 mg (69% de produção) de uma goma incolor. MS-GC (EI): Calculada: 288,3. Encontrada: 288 (M). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 (s, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,30$ Hz, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,24 (d, $J = 13,28$ Hz, 2 H), 1,8 - 1,57 (m, 7H), 1,28 (m, 1 H).

Preparação 41: 2-(bromometil)-1-(1-metoxicicloexil)-4-(trifluorometil)benzeno



(trifluorometil)fenil)metanol (27 mg; 0,094 Mmol) em cloreto de metileno (1 mL) foi adicionado N-bromossucinimida (28 mg; 0,157 Mmol) seguido por trifenilfosfina (40 mg; 0,152 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas. A reação foi diretamente carregada em sílica e purificada sobre coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluída com 5-40% de acetato de etila em heptano) para fornecer 26 mg (79%) de uma goma. MS-GC (EI): Calculada: 351,2. Encontrada: 352 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (d, J = 1,66 Hz, 1 H), 7,48 (td, J = 8,30, 1,66 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,25 (d, J = 12,45 Hz, 2 H), 1,84 - 1,71 (m, 3 H), 1,65 (m, 4H), 1,27 (m, 1 H).

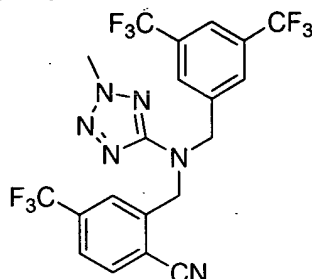
Exemplo 68: N-(2-(1-metoxicicloexil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



A uma solução de N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (26 mg; 0,079 Mmol) em tetraidrofurano (0,3 mL) foi adicionado t-butóxido de potássio (80 uL; 0,08 mmol; 1,0 M em tetraidrofurano). Uma solução de 2-(bromometil)-1-(1-metoxicicloexil)-4-(trifluorometil)benzeno (25 mg; 0,071 Mmol) em tetraidrofurano (0,2 mL) foi adicionada. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A reação foi saciada com 2 gotas de água. A mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada através de uma coluna contendo sílica e sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-45% de acetato de etila em heptano) para fornecer 25 mg (59%) de uma goma incolor. MS (ES⁺): Calculada: 595,5. Encontrada: 596 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,48 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 4,20 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,12 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 1,77 - 1,52 (m,

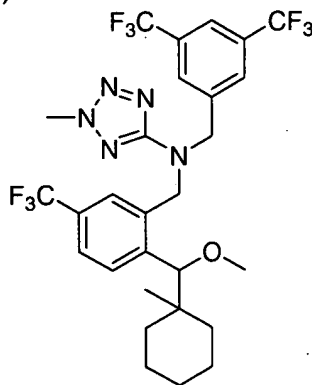
8H).

Preparação 42: 2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo

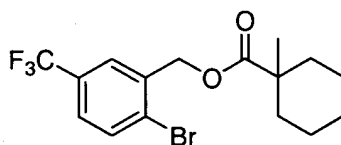


Uma mistura de N-(2-bromo-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (10,4 g; 18,5 mmol), triidrato de hexacianoferrato de potássio (1,9 g; 4,49 mmol), e carbonato de sódio (2,4 g; 22,6 Mmol) foi agitada em N,N-dimetilacetamida (32 mL). Acetato de paládio foi adicionado (0,48 g; 2,13 mmol). A reação foi agitada em 120°C durante 16 horas. A reação foi diluída com éter dietílico e filtrada sobre uma almofada de sílica gel e celita. O líquido mãe foi lavado com água (3 X) e salmoura. Ele foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O cru foi purificado sobre uma coluna RediSep de 330 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10-30% de acetato de etila em heptano) para fornecer 8,45 g (89,9%) do composto título como um sólido castanho. MS (ES⁺): Calculada: 508,3. Encontrada: 509,2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,68 (s, 3 H), 7,62 (dd, J = 8,30 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 4,22 (s, 3 H).

Exemplo 69: N-(2-(metóxi(1-metilcicloexil)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



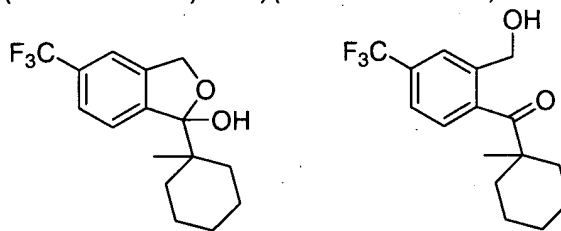
20 **Etapa A:** 1-Metilcicloexanocarboxilato de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzila



A uma mistura de 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluorometil)benzeno (Preparação 3, 0,97 g, 3,05 Mmol) e ácido 1-metilcicloexanocarboxílico (0,512 g, 3,6 Mmol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foram adicionados carbonato de cério (1,96 g, 6 Mmol) e iodeto de sódio (90 mg, 0,6 mmol). A mistura foi aquecida em 60°C durante 5 horas, diluída com água e extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas até a secura sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna Redi-Sep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título como um óleo amarelo (0,65 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 2,10 (m, 2 H), 1,64 - 1,48 (m, 2 H), 1,46 - 1,21 (m, 6H), 1,24 (s, 3 H).

GC-MS (EI) Calculada: 380 (^{81}Br). Encontrada: 380 (^{81}Br)

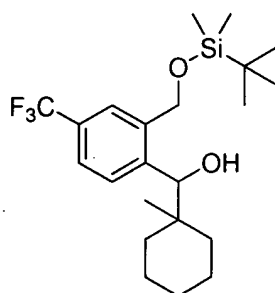
15 Etapa B: 1-(1-metilcicloexil)-5-(trifluorometil)-1,3-diidroisobenzofuran-1-ol e (2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)fenil)(1-metilcicloexil)metanona



A uma solução de 1-metilcicloexanocarboxilato de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzila (0,432 g, 1,14 Mmol) em tetraidrofurano (5 mL) sob N_2 em -98°C foi lentamente adicionado s-butilítio (1,4 M em cicloexano, 1,37 mmol, 0,98 mL). Após agitação em -98°C durante 90 minutos a mistura foi aquecida para -78°C durante 10 minutos em seguida deixada aquecer para 0°C. A mistura foi em seguida imediatamente vertida em uma solução aquosa de cloreto de amônio e extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas até a secura sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* so-

bre uma coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-30% de acetato de etila em heptano) para produzir um sólido branco que em solução de deuteroclorofórmio existiu como uma mistura dos compostos títulos em uma relação de aproximadamente de 12:1 respectivamente. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (componente principal) δ 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 5,18 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 5,03 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 2,77 (s, 1 H), 1,7 - 1,49 (m, 6H), 1,49 - 1,31 (m, 4H), 1,08 (s, 3 H). GC-MS (EI) Calculada: 300. Encontrada: 300.

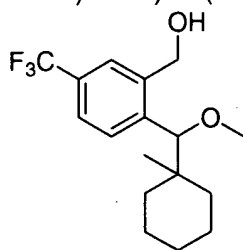
Etapa C: (2-((terc-butildimetilsililóxi)metil)-4-(trifluorometil)fenil)(1-metilcicloexil)metanol



O produto de etapa B (0,343 g, 1,14 Mmol) foi dissolvido em etanol (10 mL) e boroidreto de sódio (50 mg, 1,32 Mmol) foi adicionado em uma porção. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas em seguida uma segunda alíquota de boroidreto de sódio (50 mg, 1,32 Mmol) foi adicionada. Após 30 minutos acetona foi adicionada para destruir o agente de redução em excesso, o solvente foi evaporado até a secura, solução de bicarbonato de sódio diluída foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas até a secura sob vácuo para fornecer um sólido branco. Este foi dissolvido em N,N-dimetilformamida anidroso (3 mL) e terc-butildimetilclorosilano (0,345 mg, 2,29 Mmol) e imidazol (0,156 mg, 2,28 Mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, diluída com água contendo um pouco de ácido hidrolórico para fornecer uma solução ácida e a mistura extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas até a secura sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 40 g (Teledyne

Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-20% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título como um óleo viscoso incolor (0,38 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (br s, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,51 (br d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,90 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H), 4,76 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H), 4,63 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 1,96 (d, $J = 2,9$ Hz, 1 H), 1,68 - 1,08 (m, 10H), 0,95 (s, 9 H), 0,95 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H). MS (ES^-) Calculada: 416,59. Encontrada: 461,5 ($\text{M} + \text{HCO}_2^-$).

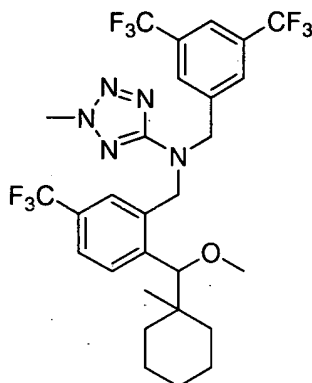
Etapa D: (2-(metóxi(1-metilcicloexil)metil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol



A uma solução do produto de Etapa C (0,38 g, 0,787 Mmol) em tetraidrofurano anidroso (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 47 mg, 1,18 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos em seguida iodometano (1,574 mmol, 0,097 mL) foi adicionado. Após 60 horas a mistura foi diluída com água e extraída com heptano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, concentradas até a secura sob vácuo, o resíduo dissolvido em tolueno e concentrado até a secura sob vácuo elevado. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano anidroso (4 mL) sob nitrogênio e uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano (1 M, 1,5 mL, 1,5 Mmol) foi adicionada em temperatura ambiente. Após 90 minutos a mistura foi diluída com água e extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, concentradas até a secura sob vácuo, o resíduo dissolvido em xilenos e concentrado até a secura sob vácuo elevado para fornecer o composto título como um óleo (0,218 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 4,97 (dd, $J = 13,3, 5,4$ Hz, 1 H), 4,73 (dd, $J = 13,3, 3,5$ Hz, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 1,78 (m, 1 H), 1,68 - 1,21 (m, 8H), 1,2 - 1,02 (m, 2 H), 0,90 (s, 3 H). MS (ES^-) Calculada: 316,17. Encontrada: 361,3 ($\text{M} + \text{HCO}_2^-$).

Etapa E: N-(2-(metóxi(1-metilcicloexil)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-

Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

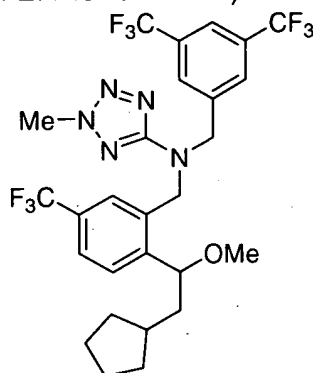


- A uma mistura do produto de Etapa D (210 mg, 0,665 Mmol) e tetrabromometano (231 mg, 0,7 Mmol) em diclorometano anidroso (5 mL) sob N_2 em $0^\circ C$ foi adicionada trifenilfosfina em pó (192 mg, 0,73 mmol). Após 90 minutos outras alíquotas de tetrabromometano (23 mg, 0,07 Mmol) e trifenilfosfina em pó (19 mg, 0,073 Mmol) foram adicionadas e a mistura agitada durante 6 horas. O solvente foi em seguida removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-50% de acetato de etila em heptano) para fornecer 2-(bromometil)-1-(metóxi(1-metilcicloexil)metil)-4-(trifluorometil)benzeno (194 mg). A N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (Preparação 5, 216 mg, 0,66 Mmol) foi adicionado hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral, 40 mg, 1 mmol), o ar no frasco foi substituído por nitrogênio e N,N-dimetilformamida anidroso (4 mL) foi adicionado. Hidrogênio foi evoluído energeticamente e uma solução amarela formou-se, escurecendo para marrom alaranjado durante 1 hora. Uma solução de 2-(bromometil)-1-(metóxi(1-metilcicloexil)metil)-4-(trifluorometil)benzeno (194 mg, 0,51 Mmol) em N,N-dimetilformamida anidroso (2 x 1 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, diluída com água contendo cloreto de lítio e um pouco de ácido hidrocloreico para fornecer uma solução acídica e a mistura extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas até a secura sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-60% de acetato de etila em

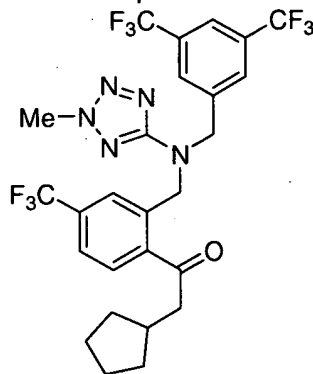
heptano) para produzir o composto título como um óleo viscoso incolor (0,24 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (s, 1 H), 7,65 (s, 2 H), 7,65 - 7,51 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 5,06 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 4,79 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 4,61 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 4,61 - 4,51 (m, 1 H), 4,22 (s, 3 H), 4,10 (s, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,18 (m, 7H), 1,17 - 0,98 (m, 2 H), 0,88 (s, 3 H).

MS (ES^+) Calculada: 623,56. Encontrada: 624,5 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Exemplo 70: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(2-ciclopentil-1-metóxi-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



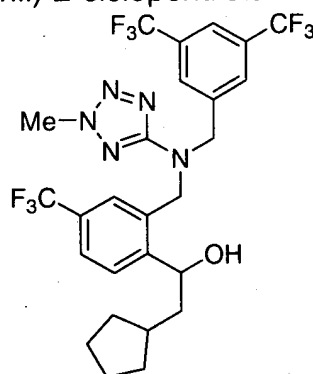
10 Etapa A: 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2-H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil-2-ciclopentiletanona



Brometo de (ciclopentilmetil)magnésio foi preparado pela reação de malha de magnésio (2,61 mol, 63,5 mg) com (bromometil)ciclopentano (2,61 mmol, 426 mg, adicionado em porções até a reação ser iniciada) em éter dietílico (1 mL). Esta solução foi adicionada por seringa a uma solução de 2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo (0,653 mmol, 332 mg) em tolueno (10 mL) contida em um frascote de microondas Smith sob nitrogênio. O frascote de microondas foi aquecido em 65°C em um microondas Biotage durante 45 minu-

tos. A mistura foi vertida em 25 mL de ácido hidrocloreto a 2 N e 50 mL de acetato de etila e agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 25 mL), a camada orgânica combinada foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo (160 mg). O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 12 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-50% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título como um óleo amarelo (0,185 gm, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,54 (d, J = 7,8 Hz 1 H) 7,52 (s, 1 H) 4,89 (s, 2 H) 4,78 (s, 2 H) 4,14 (s, 3 H) 2,86 (d, J = 7,1 Hz, 2 H) 2,25 - 2,21 (m, 1 H) 1,82 - 1,76 (m, 2 H) 1,6 - 1,57 (m, 2 H) 1,31 - 1,30 (m, 2 H) 1,1- 1,03 (m, 2 H). LC-MS calculada 593,4. Encontrada 594,5 (M+H)

Etapa B: 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-ciclopentiletanol

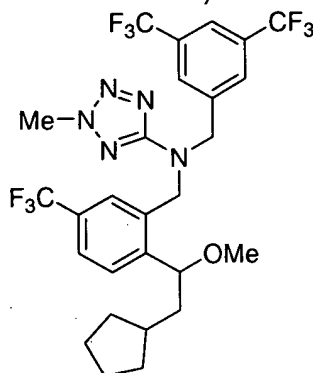


A uma solução de 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2-H-tetrazol-5-il) amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-ciclopentiletanona (123 mg, 0,207 Mmol) em metanol (15 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (7,8 mg, 0,207 Mmol) em temperatura ambiente. Após 1 hora o solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em 20 mL de acetato de etila (20 mL) e lavado com água (10 mL). Os orgânicos combinados foram secados com sulfato de sódio anidro e concentrados até a secura sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-60% de acetato de etila em heptano) para produ-

zir o composto título como um óleo claro (0,025 gm). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (s, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 4,96 - 4,92 (m, 1 H) 4,85 (s, 2 H) 4,81 (q, $J = 15,3$ Hz, $J = 16,1$ Hz, 2 H) 4,2 (s, 3 H) 1,9 - 1,4 (m, 11 H).

- 5 LC-MS calculada 595,5, encontrada 596,5 (M+H).

Etapas C: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(2-ciclopentil-1-metóxi-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



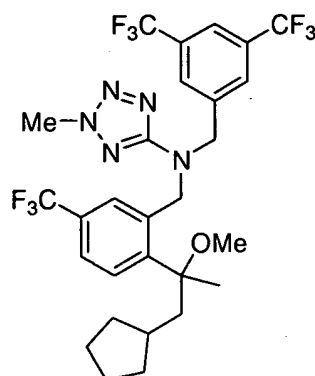
- 10 1-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-ciclopentiletanol foi convertido no éter metílico com iodeto de metila utilizando-se um procedimento análogo àquele utilizado para a preparação de N-(2-(cicloexil(metóxi)metil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina. LC-MS calculada 609,5. Encontrada 610,5 (M+H).

Exemplos 71-73 foram preparados por uma série análoga de reações de 2-((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil-4-(trifluorometil)benzonitrilo utilizando-se o reagente Grignard e agente de alquilação apropriados.

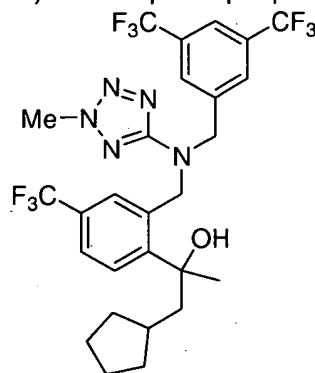
Exem- plo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
71	N-(2-(2-ciclopentil-1-etoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		623,5	624,6
72*	N-(2-(2-etil-1-metoxibutil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		597,5	598,5
73	N-(2-(1-etóxi-2-etilbutil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		611,5	612,5

- 5 *Para o Exemplo 72: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,79 (s, 1 H), 7,67 (s, 2 H), 7,57 (dd, $J = 1,24, 8,3$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,3$, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 4,85 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H), 4,73 (d, $J = 16,18$ Hz, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,28 (d, $J = 6,22$, 1 H), 4,22 (s, 3 H), 3,08 (s, 3 H), 1,5 - 1,34 (m, 3 H), 1,23 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 0,75 (t, $J = 7,47$, 3 H), 0,74 (t, $J = 7,47$ Hz, 3 H).

- 10 Exemplo 74: N-(2-(1-Ciclopentil-2-metoxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



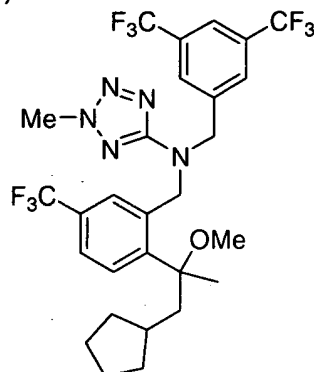
Etapa A: 2-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-1-ciclopentilpropan-2-ol



A uma solução de 1, -(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2-H-tetrazol-5- il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-2-ciclopentiletanona (160 mg, 0,269 Mmol) em THF anidroso (10 mL) em 0°C foi adicionado brometo de metilmagnésio (3,0 M de solução em THF, 0,359 mL, 1,07 mmol). Após agitação durante 30 minutos a solução foi aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante 1,5 hora. Após 1,5 hora a solução foi dividida entre 2 N de HCL (10 mL) e acetato de etila (20 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos antes das camadas serem separadas. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidroso, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo . (160 mg, 97%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,38 (m, 3 H) 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1 H) 5,01 (d, J = 16,6 Hz, 1 H) 4,78 (s, 2 H) 4,13 (s, 3 H) 1,92 (dd, J = 5,4 Hz, J = 5,4 Hz) 1,80 (dd, J = 5,81 Hz, J = 6,24 Hz) 1,64 (m, 2 H) 1,59 (s, 3 H) 1,54 (m, 3 H) 1,35 (m, 2 H) 0,88 (m, 2 H). LC-MS calculada 609,5. Encontrada 610,5 (M+H).

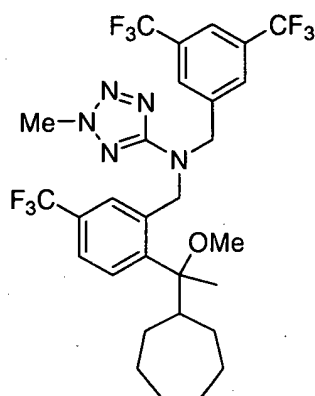
Etapa B: N-(2-(1-Ciclopentil-2-metoxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-

(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



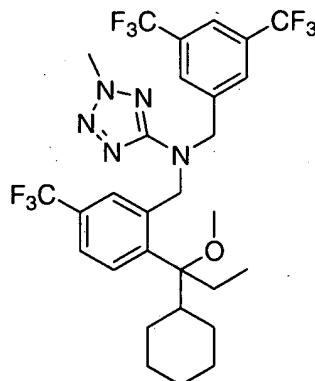
A uma solução de N-(2-(1-ciclopentil-2-metoxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (20 mg, 0,032mmol) em THF anidroso (3 mL) em temperatura ambiente foi adicionado bishexametildisililamida de sódio (1,0 M de solução em THF, 0,082 mmol, 0,082 mL). Após 10 minutos iodeto de metila (0,164 mmol, 23mg) foi adicionado e a solução foi agitada em temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura foi diluída com água, extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), as camadas orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de sódio anidroso e concentradas sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo (40 mg). O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 0-40% de acetato de etila em heptano) para produzir o composto título como um óleo claro (0,015 gm, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,58 (s, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 4,8 (s, 2 H) 4,71 (s, 2 H) 4,34 (dd, J = 3,5 Hz, J = 9,1 Hz, 1 H) 4,21 (s, 3 H) 3,1 (s, 3 H) 1,91 (m, 1 H) 1,75 (m, 2 H) 1,52 (m, 4 H) 1,21 (m, 2 H) 1,0 (m, 1 H) 0,84 (m, 1 H). LC-MS Calculada 623,5. Encontrada 624 ,5 (M+1).

Exemplo 75: N-(2-(1-Cicloetil-1-metoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



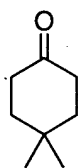
Este composto foi preparado por uma série análoga de reações àquela utilizada para a preparação de N-(2-(1-ciclopentil-2-metoxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina de 2-((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo pela adição de brometo de ciclo-
 5 eptilmagnésio seguido por brometo de metilmagnésio em seguida alquilação com iodeto de metila. LC-MS Calculada 637,5. Encontrada 606 (M-OCH₃).

Exemplo 76: N-(2-(1-Cicloexil-1-metoxipropil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



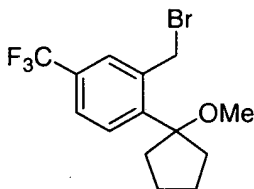
10 Este composto foi preparado por uma série análoga de reações àquela utilizada para a preparação de N-(2-(1-ciclopentil-2-metoxipropan-2-il)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina de 2-((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)benzonitrilo pela adição de brometo de ciclo-
 15 xilmagnésio seguido por brometo de etilmagnésio em seguida alquilação com iodeto de metila. LC-MS Calculada 637,5. Encontrada 638,5 (M+H).

Preparação 43: 4,4-Dimetilcicloexanona



4,4-Dimetilcicloexanona foi preparada por um procedimento similar àquele descrito na referência de patente: Pedido Internacional PCT/2005005456, 20 de janeiro de 2005. 4,4-Dimetilcicloex-2-enona (3,5 g, 28,18 Mmol) foi dissolvido em acetato de etila (50 mL). A solução foi agitada durante 45 minutos sob uma atmosfera de hidrogênio (0,703 Kg/cm²). A conclusão da reação foi estabelecida por GC-MS em seguida a solução foi filtrada através de uma almofada de celita e enxaguada completamente com acetato de etila. O solvente foi removido sob pressão reduzida para fornecer um óleo incolor claro que se cristalizou em repouso (3,45 gm, 97 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,29 (m, 4 H) 1,61 (m, 4 H) 1,04 (s, 6 H). MS Calculada 126,5. Encontrada 127,1 (M+H).

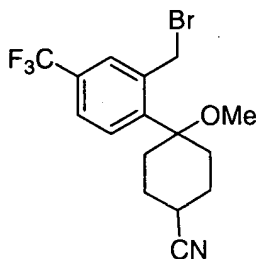
Preparação 44: 2-(Bromometil)-1-(1-metoxiciclopentil)-4-(trifluorometil)benzeno



A uma solução de (2-(1-metoxiciclopentil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (10 mg, 0,036 Mmol) em diclorometano anidroso (5 mL) foi adicionado tetrabrometo de carbono (14,5 mg, 0,043 Mmol) seguido por tri-fenilfosfina (11,47 mg, 0,043 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 72 horas em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com diclorometano e hexanos, colocado sobre 1 g de sílica gel (colunas de extração descartáveis Bakerbond spe, Mallinkrodt Baker Inc. Phillipsburg, NJ) e eluído com hexanos para fornecer o composto título (12 mg, 97,6 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1 H) 7,46 (d, J = 9,1 Hz, 1 H) 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 2,30 (m, 2 H) 2,0 (m, 2 H) 1,85 (m, 2 H) 1,74 (m, 2 H). GC-MS (EI) Calculada 337. Encontrada 337.

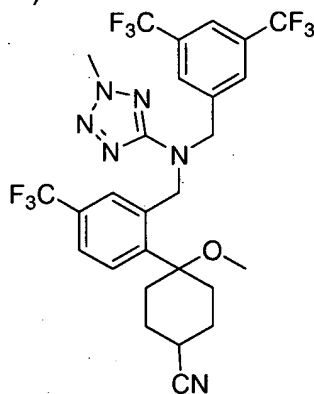
Preparação 45: 4-(2 (Bromometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxicicloexano-

carbonitrilo



Este composto foi preparado de 4-cianocicloexanona e (2-bromo-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano em uma seqüência de etapas análogas à preparação de 4-(2-(bromometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxipiperidina-1-carboxilato de terc-butila.

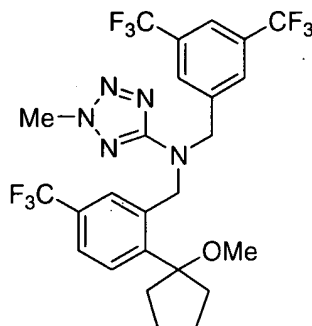
Exemplo 77: 4-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxicicloexanocarbonitrilo



A uma solução de N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (285 mg, 0,877 Mmol) em THF anidroso (5 mL) foi adicionado hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral, 105 mg, 2,63 mol) e a mistura foi agitada durante 5 minutos em seguida uma solução de 4-(2 (bromometil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxicicloexanocarbonitrilo (330 mg, 0,877 Mmol) em THF anidroso (5 mL) foi adicionada. Uma outra alíquota de hidreto de sódio (52 mg, 1,3 Mmol) foi adicionada. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 72 horas. Água e 2 N de HCl (5 mL) foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 X 20 mL). Os orgânicos combinados foram secados com sulfato de sódio anidroso e concentrados sob pressão reduzida para fornecer um óleo amarelo (0,65 gm). Este material foi inicialmente purificado por cromatografia *flash* sobre uma coluna RediSep de 40 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-75%

de acetato de etila em heptano) e finalmente purificado em um rotor de sílica gel de 1 mm (Chromatotron, Harrison Research) (eluído com 20-70% de diclorometano em heptano) para produzir o composto título como uma espuma incolor (134 mg, 24,6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 7,44 (d, J = 5,81 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 8,72 Hz, 1 H) 5,01 (s, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 4,15 (s, 3 H) 2,87 (s, 3 H) 2,43 (m, 1 H) 2,20 (d, J = 12,45 Hz, 2 H) 1,99 (m, 2 H) 1,55 (m, 4H). LC-MS calculada 620. Encontrada 621,5 (M+H).

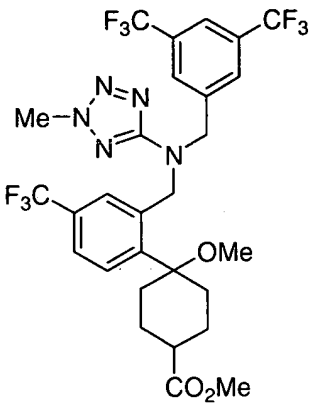
Exemplo 78: N-(2-(1-metoxiciclopentil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



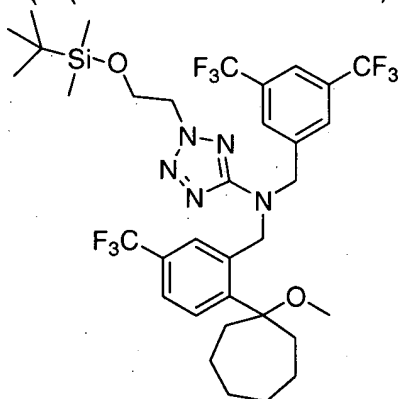
O composto título foi preparado de 2-(bromometil)-1-(1-metoxiciclopentil)-4-(trifluorometil)benzeno de uma maneira análoga àquela descrita acima. LC-MS (ES+) Calculada 581,4. Encontrada 582,4 (M+H).

Exemplos 79 - 80 foram preparados por uma sequência análoga de reações iniciando de (2-bromo-5-(trifluorometil)benzilóxi)(terc-butil)dimetilsilano e a cetona cíclica apropriada.

Exem- plo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
79	N-(2-(1-metóxi-4,4-dimetilcicloexil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina		623,5	624,5

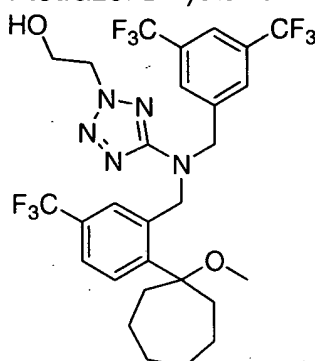
Exem- plo #	Nome Químico	Estrutura	MS Calc	MS Encontrada M+1
80	4-(2-(((3,5-Bis(trifluorometil)benzil)(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metoxicicloexanocarboxilato de metila		653,5	654,5

Preparação 46: N-(2-(1-metoxicicloheptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-(2-(terc-butildimetilsililóxi)etil)-2H-tetrazol-5-amina



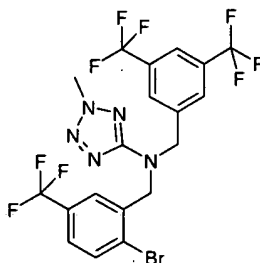
A uma solução de N-(2-(1-metoxicicloheptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina (51 mg; 0,086 Mmol) em 2-metiltetraidrofurano (1,0 mL) foram adicionados carbonato de sódio (38 mg; 0,358 mmol), N,N-dimetilformamida (0,4 mL) e (2-bromoetóxi)-terc-butildimetilsilano (100 mg; 0,418 mmol). A reação foi agitada durante 16 horas em 60°C. A reação foi diluída com acetato de etila, lavada duas vezes com água e em seguida salmoura. O orgânico foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 5-35% de acetato de etila em heptano) para fornecer 45 mg (70% de produção) de uma goma incolor. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 7,47 (d, J = 9,96 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,30 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 4,55 (t, J = 5,39 Hz, 2 H), 4,08 (t, J = 5,39 Hz, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,12 (m, 2 H), 1,98 (m, 2 H), 1,8 - 1,45 (m, 8H), 0,82 (s, 9 H), - 0,07 (s, 6 H).

Exemplo 81: 2-(5-((2-(1-metoxicicloheptil)-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)amino)-2H-tetrazol-2-il)etanol

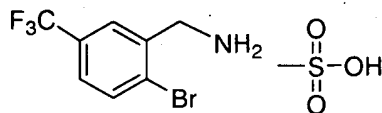


- A uma solução de N-(2-(1-metoxicicloheptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-(2-(terc-butildimetilsililóxi)etil)-2H-tetrazol-5-amina (42 mg; 0,056 Mmol) em 2-metiltetraidrofurano (1,5 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (0,1 mL; 0,1 mmol; 1,0 M em tetraidrofurano). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1,5 hora. A reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por coluna RediSep de 4 g (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) (eluído com 10 - 40% de acetato de etila em heptano) para fornecer 34 mg (95% de produção) de uma goma. MS (ES⁺): Calculada: 639,5. Encontrada: 640,5 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,45 (m, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 4,61 (t, J = 4,98 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 6,22, 5,8 Hz 1,2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 6,64, 6,22 Hz, 1 H), 2,11 (m, 2 H), 2,19 (m, 2 H), 1,82 - 1,45 (m, 8H).

Preparação 47: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina

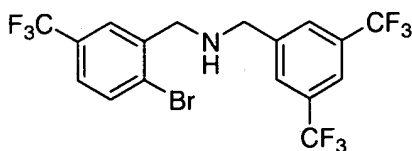


Etapa A: Preparação de 2: Sal de ácido metanossulfônico de 2-bromo-5-trifluorometil-benzilamina



Boroidreto de sódio (NaBH_4) (225 g, 5,96 mol) foi carregado em um frasco de 22 L seguido por THF (6,8 L, anid.). A mistura foi resfriada em um banho de água gelada. Ácido trifluoroacético (TFA) (518 mL) foi adicionado ao THF (1,4 L) e esta solução foi também resfriada em um banho de água gelada. A solução de TFA foi adicionada à suspensão de NaBH_4 durante 2,5 horas. O banho de água gelada foi removido e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. 2-Bromo-5-trifluorometil-benzonitrilo (678 g, 2,71 mol) foi dissolvido em THF (1,2 L). A mistura de TFA/ NaBH_4 foi novamente resfriada em um banho de água gelada e a solução de nitrilo foi adicionada durante 1,5 hora. A mistura foi deixada alcançar a temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando durante 16 horas. Análise de LC de uma alíquota revelou que a reação estava concluída. A mistura foi resfriada em um banho gelado e metanol (2 L) foi adicionado durante 1 hora. Os voláteis foram removidos em vácuo e etilacetato (4 L) foi adicionado. Esta mistura foi lavada com água (3 L) contendo tartarato de potássio de sódio (1 Kg). A camada aquosa foi lavada com etilacetato (2 L) e os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 L), secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O resíduo foi dissolvido em THF (3 L) e resfriado em um banho de água gelada. Ácido metanossulfônico (195 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 2 horas. O sólido resultante foi filtrado e secado em vácuo (676 g, 71% de produção). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7,92 (d, 8,3 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,65 (d, 8,3 Hz, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 2,66 (s, 3 H). Espectrometria de Massa (ESI): $M+1 = 255,9$.

Etapa B: Preparação de (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-bromo-5-trifluorometil-benzil)-amina



Ao produto de etapa A (640 g) em éter terc-butil metílico (4,3 L) foi adicionado 1 N de hidróxido de sódio (3,4 L). A mistura foi agitada até 2 camadas claras formarem-se. Os orgânicos foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados para a amina livre

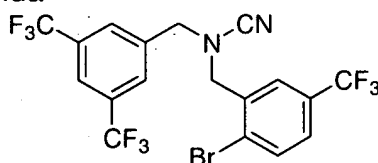
(460 g). A amina livre (460 g, 1,81 mol) foi apreendida em 1,1-dicloroetano (4,3 L) e 3,5-Bis(trifluorometil)benzaldeído (438 g, 1,81 mol) foi adicionado. A mistura foi resfriada em um banho de água gelada e $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$ (767 g, 3,62 mol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 16 horas, em cujo

5 ponto a Análise de LC revelou que a reação foi concluída. Carbonato de potássio aquoso saturado foi adicionado até o pH 8 ser alcançado. Água adicionada (1 L) e os sais não dissolvidos filtrados. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com 1-dicloroetano (2 L). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre sulfato de sódio,

10 filtrados, e concentrados (880 g de produto, >95% de produção). $^1\text{H-NMR}$ de sal de HCl (CD_3OD) δ 8,23 (s, 2 H), 8,09 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,93 (d, 8,3 Hz, 1 H), 7,67 (d, 8,3 Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H). Espectrometria de Massa (ESI): $M+1=480,1$.

Etapa C: Preparação de (2-bromo-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)cianamida

15



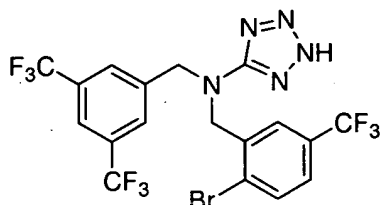
Ao produto de etapa B (873 g, 1,82 mol) em etanol (4,6 L) foi adicionado acetato de sódio (452 g, 5,46 mol). A mistura resultante foi agitada durante 20 minutos e em seguida brometo de cianogênio (386 g, 3,64 mol) foi adicionado. Esta mistura foi agitada durante 2 horas em cujo ponto a

20 reação foi concluída como evidenciado pela Análise de LC. Água (4 L) foi adicionada e os voláteis foram removidos em vácuo. Tolueno (4 L) foi adicionado e a mistura foi agitada até 2 camadas claras formarem-se. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com tolueno (2 L). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1 L), secados sobre

25 sulfato de sódio, filtrados, e concentrados (910 g de produção). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,83 (s, 1 H), 7,71 (m, 3 H), 7,54 (d, 1,7 Hz, 1 H), 7,46 (dd, 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H). Espectrometria de Massa (ESI): $M+1=505,0$.

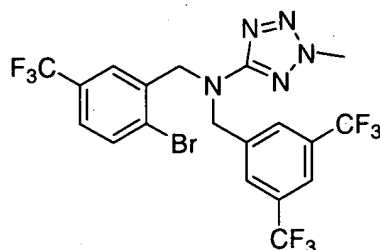
Etapa D: Preparação de N-(2-bromo-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(tri-

fluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-amina



Ao produto de etapa C (909 g, 1,80 mol) em éter terc-butil metílico (9 L) foi adicionado trietilamina (2,5 L, 18 mol) seguido por trimetilsililazida (415 g, 3,60 mol). A mistura resultante foi aquecida para 50°C durante 8 horas. Uma alíquota foi checada por HPLC e o material de partida estava ainda presente. A mistura foi resfriada e trimetilsililazida (50 g) foi adicionada. A mistura foi novamente aquecida para 50°C e agitada 3 horas. Após resfriamento, 1 N de hidróxido de sódio (9 L) foi adicionado. As camadas foram separadas (150 ml de etanol adicionados para facilitar a separação). Os orgânicos foram lavados com solução de ácido cítrico a 10% aquosa (8 L, em seguida 2 L) até as lavagens ficarem acídicas. Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados. O sólido resultante tornou-se branco em repouso (976 g, 99% de produção). ¹H-NMR (CD₃OD) δ 7,47 (m, 3 H), 7,64 (d, 8,3 Hz, 1 H), 7,44 (d, 2,1 Hz, 1 H), 7,38 (dd, 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H). Espectrometria de Massa (ESI): M+1= 548,0.

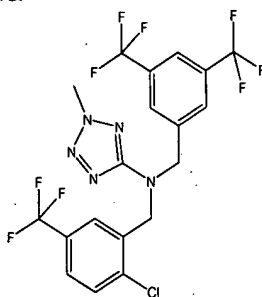
Etapa E: Preparação de N-(2-bromo-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina



Ao produto de etapa D (500 g, 0,912 mol) em 2-metil THF (9 L) foram adicionados carbonato de sódio (386 g, 3,65 mol), dimetilformamida (4 L), e sulfato de dimetila (156 ml, 1,7 eq). A mistura resultante foi aquecida para 50°C durante 16 horas em cujo ponto a Análise de LC revelou conclusão. Após resfriamento, água (9 L) foi adicionada e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com hidróxido de amônio concentrado

- (6,5 L). Salmoura foi adicionada para facilitar a separação da camada. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O resíduo foi aquecido em hexanos e filtrado quente para obter um sólido branco (229 g). O líquido mãe foi combinado com o líquido mãe de outra batelada (460 g de tetrazol) e purificado em um sistema Biotage® de 150 M (Uppsala, Suécia) (eluído com 5 - 10% de acetato de etila em hexanos). O composto título foi isolado como um sólido branco (729 g, 74% de produção). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,71 (s, 1 H), 7,62 (m, 3 H), 7,41 (d, 1,7 Hz, 1 H), 7,34 (dd, 2,1 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 4,18 (s, 3 H). Espectrometria de Massa (ESI): M+1= 562,0.

Preparação 48: (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-(2-cloro-5-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina



Etapa A: N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzilideno)(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)metanamina

- A um frasco de base redonda de 100 mL, equipado com uma Armadilha Dean Start foram carregados 50 mL de tolueno, 5,0 gm de 2-cloro-5-trifluorometil benzil amina e 5,8 gm de 3,5-Bis(trifluorometil)benzaléido e 50 mg de para-toluenossulfonamida. A reação foi aquecida até não ter mais nenhuma água destilada durante cerca de 3 horas, em seguida resfriada para a temperatura ambiente e o solvente removido em vácuo. O produto cru foi utilizado diretamente na próxima etapa sem outra purificação. 10,0 gm.

Etapa B: N-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)metanamina

- A uma solução do composto de etapa A em etanol foram adicionados 4 gm de boroidreto de sódio e a reação foi deixada agitar durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi saciada com 50 mL de metanol

diluído com 100 mL de água e 100 mL de éter terc-butil metílico. As camadas foram separadas e a camada orgânica secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para um óleo. 10 gm de amina desejada foram coletados os quais foram utilizados na próxima etapa sem outra purificação.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,84 (s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,47 (s, 4H), ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 142,6, 183,3, 130,4, 128,4, 127,1, 127,0, 125,6, 121,4, 52,4.

Etapa C: (2-cloro-5-(trifluorometil)benzil)(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)cianamida

- 10 À mistura do composto de etapa B (10 gm), 5,6 gm de acetato de sódio em 100 mL de etanol, foram adicionados durante 15 minutos 15,5 mL de brometo de cianogênio a 3 M em diclorometano. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até a conclusão da reação. Quando a reação foi julgada completa, foi diluída com 200 mL de tolueno e 200 mL de
- 15 hidróxido de sódio. As camadas foram separadas e a camada orgânica secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para um óleo.

7,8 gm (74 % de produção). O produto foi utilizado na próxima etapa sem outra purificação. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,84 (s, 2 H), 7,56 (s, 3 H), 7,66 (m, 4 H), 7,48 (s, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H).

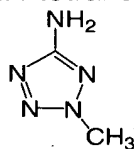
- 20 Etapa D: N-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-1H-tetrazol-5-amina

- Uma solução de 5 gm do composto de etapa C, 50 mL de 2-metil THF, 5 mL de trietanolamina e 2,5 mL de trimetil silil azida foi aquecida em 50°C até a conclusão da reação. Quando a reação foi julgada completa, a
- 25 mistura reacional foi resfriada e 50 mL de hidróxido de sódio a 1 N adicionados. As camadas foram separadas e a camada orgânica lavada com 50 mL de ácido cítrico a 10%. A camada orgânica foi concentrada e triturada com hexano para produzir 4,6 do composto desejado. 85 % de produção. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,84 (s, 2 H), 7,74 (m, 3 H), 4,90 (s, 4H) C, H, N,
- 30 Calculada, (encontrada) 42,92 (42,98), 2,20 (1,97), 13,90 (13,54).

Etapa E: N-(2-cloro-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-Bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

A uma suspensão do composto de etapa D 2,5 gm, 2,0 gm de carbonato de sódio, 50 mL de 2-metil THF e 2,5 mL de DMF, foi adicionado 1,0 gm de sulfato de dimetila. A mistura reacional foi aquecida em 40°C até a reação ser julgada completa. Quando a reação foi julgada completa a mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e 12,4 mL de hidróxi-
 5 do de amônio a 5 % adicionados. A mistura foi deixada agitar durante 30 minutos em temperatura ambiente. A camada orgânica foi removida, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para um óleo para recuperar 2,2 gm do tetrazol metilado desejado. 88 % de produção. ¹H NMR (400
 10 MHz, CDCl₃) 7,70 (s, 1 H), 7,64 (s, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,24 (2, 2 H), 4,21, (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H). C, H, N Calculada (encontrada) 44,07 (44,10) 2,53 (2,13), 13,53 (13,41).

Preparação 49: 5-Amino-2-metil 2H-tetrazol



Etapa A: Dibenzilcianamida

15 A um frasco de base redonda de 2 L seco, equipado com um agitador aéreo, carregou-se: acetato de sódio (120 gm), 1 dibenzil amina (100 gm) e 600 mL de etanol. A esta suspensão em temperatura ambiente, foi adicionada uma solução a 3 M de brometo de cianogênio em cloreto de metileno durante 30 minutos (340 mL). A suspensão foi deixada agitar em
 20 temperatura ambiente até a conclusão da reação ser observada por meio de HPLC. A mistura reacional foi diluída com 1 L de tolueno e 1 N de hidróxido de sódio foi adicionado durante 15 minutos. A mistura reacional foi agitada durante 1 hora e as camadas separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para um óleo que se solidificou
 25 em repouso. Recristalização de uma mistura de 2 L de 1:1 de IPE/Heptanos forneceu 101 g (89 %) de produto. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7,42 - 7,15 (m, 10H), 1,31 (s, 4H). ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 135,1, 128,8, 128,7, 128,5, 118,0, 54,6. C, H, N Calculada (encontrada) 81,05 (80,71), 6,35 (6,52), 12,60 (12,65).

30 Etapa B: N,N-dibenzil-1H-tetrazol-5-amina

Produto de etapa A (50 g) foi dissolvido em 500 mL de tolueno e 150 mL de trietil amina e trimetil silil azida (60 mL) foram adicionados gota a gota durante 15 minutos. A mistura reacional foi aquecida para 50°C e mantida nesta temperatura até a reação ser concluída como observado por H-PLC. Após resfriamento para a temperatura ambiente, 500 mL de hidróxido de sódio a 1 M e 500 mL de cloreto de metileno foram adicionados. A solução bifásica foi agitada durante 1 hora e as camadas separadas. A camada orgânica inferior foi concentrada e redissolvida em acetato de etila. A camada de acetato de etila foi em seguida tratada com 200 mL de ácido cítrico a 10% e agitada durante 30 - 60 minutos. As camadas foram separadas e a camada de produto foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada para um óleo. O óleo foi cristalizado de IPE para fornecer 46 gm, (77 %) de produto. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,38 - 7,24 (m, 10H), 4,60 (s, 4H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 136,3, 129,1, 128,4, 55,0. C, H, N Calculada (encontrada) 67,90 (67,73), 5,70 (5,53), 26,40 (26,01).

Etapa C: N,N-dibenzil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina

Produto de etapa B (25 g) foi dissolvido em 250 mL de 2-metil THF e 25 mL de DMF. A este foi adicionado carbonato de sódio (40 gm) e sulfato de dimetila (18 mL) durante 15 minutos. A mistura reacional foi aquecida para 45°C e mantida nesta temperatura até a reação ser concluída como observado por HPLC. Após resfriamento para a temperatura ambiente, 250 mL de cloreto de amônio a 5% foram adicionados e a solução bifásica foi deixada agitar durante pelo menos 30 minutos. As camadas foram em seguida separadas, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas para um óleo (26 gm). Análise de HPLC do óleo mostrou uma mistura de 9:1 dos regioisômeros 2-metila para 1-metila. Os dois isômeros foram separados por cromatografia *flash*, eluindo com 9:1 de Hexano/EtOAc, para fornecer 21,2 gm (77 %) do derivado 2-metila desejado, N,N-dibenzil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,34 - 7,22 (m, 10H), 4,61 (s, 4H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 136,3, 129,1, 128,4, 55,0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,34 - 7,22 (m, 10H), 4,63 (s, 4H), 4,15 (s, 3 H) ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 170, 137,6, 128,7, 128,2, 127,6, 51,3, 39,6 e 1,6 g (10

%) do derivado 1-metila, N,N-Dibenzil-1-metil-1H-tetrazol-5-amina. Recristalização por evaporação lenta de éter dietílico forneceu cristais de qualidade de raio-X boa. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7,34 - 7,22 (m, 10H), 4,47 (s, 4H), 3,74 (s 3H) ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 159,2, 136,3, 129,1, 128,4, 55,0.

5 Etapa D: 2-metil-2H-tetrazol-5-amina

A um reator de aço inoxidável limpo adicionou-se hidróxido de paládio (1 g), 10 gm de N,N-dibenzil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina de etapa C (10 g) e etanol (100 mL). A reação foi carregada com hidrogênio e aquecida para 50°C e a pressão foi mantida em 3,51 kg/cm² de hidrogênio durante 16
10 horas. Quando a captação de hidrogênio foi cessada, a reação foi purgada com nitrogênio e o catalisador removido por filtração. A almofada foi lavada com 25 mL de etanol e combinada com o filtrado e concentrada para um sólido não totalmente branco para fornecer 2,7 gm (73%) de produto. Uma amostra analítica foi preparada por recristalização de isopropanol. ^1H NMR
15 (400 MHz, DMSO-d_6) 5,94 (s 2H), 4,03 (s 3H) ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 167,8, 40,52. C, H, N Calculada (encontrada) 68,79 (68,54), 6,13 (6,41), 25,07 (24,83).

Alternativamente, empregando-se uma mistura de regioisômeros: a um reator de aço inoxidável limpo adicionou-se hidróxido de paládio
20 (1,4 g), 14 g de uma mistura de 9:1 de N,N-dibenzil-2-metil-2H-tetrazol-5-amina e N,N-Dibenzil-1-metil-1H-tetrazol-5-amina de etapa C, e etanol (140 mL). A reação foi carregada com hidrogênio e aquecida para 50°C e a pressão foi mantida em 3,51 kg/cm² de hidrogênio durante 16 horas. Quando a captação de hidrogênio cessou a reação foi purgada com nitrogênio e o catalisador removido por meio de filtração. A almofada foi lavada com 50 mL
25 de etanol e combinada com o filtrado e concentrada para um sólido não totalmente branco para fornecer 5,1 gm (mistura quantitativa de 1-metil-2H-tetrazol-5-amina e 2-metil-2H-tetrazol-5-amina). A mistura reacional crua foi apreendida em cloreto de metileno e o isômero indesejado filtrado. A camada de cloreto de metileno foi deslocada com isopropanol para fornecer 3,8
30 gm do produto desejado.

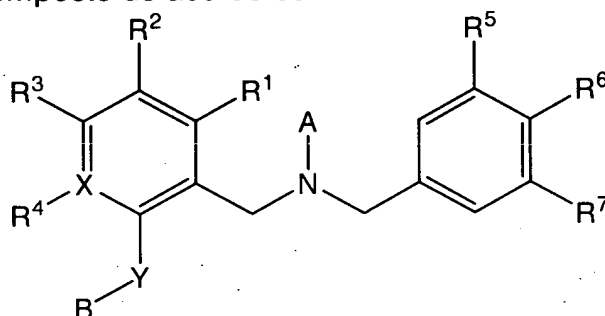
Em todo este pedido, várias publicações são referenciadas. As

descrições destas publicações em suas totalidades são aqui incorporadas por referência neste pedido para todos os propósitos.

Será evidente para aqueles versados na técnica que várias modificações e variações podem ser feitas na presente invenção sem afastar-se do escopo ou espírito da invenção. Outras modalidades da invenção serão evidentes para aqueles versados na técnica de consideração da especificação e prática da invenção descrita aqui. Pretende-se que a especificação e Exemplos sejam considerados como exemplares apenas, com um espírito e escopo verdadeiro da invenção sendo indicados pelas seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a Fórmula I



Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto; em que

- 5 A é -COO(C₁-C₄)alquila, ciano, -CHO, -CONH₂, -CO(C₁-C₄)alquila ou Q em que Q é um anel de cinco ou seis membros totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado em que cada átomo de anel, exceto para o átomo conectado ao N de Fórmula I, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que cada
- 10 átomo de anel pode opcionalmente ser mono- ou di-substituído por oxo, ciano, uma cadeia linear ou ramificada totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um anel totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 8 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono da referida cadeia
- 15 ou anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com amino, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, (C₁-C₆)alcoxicarbonila, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas),
- 20 ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), ou ((C₁-C₆)alquiltio opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), e o referido átomo de nitrogênio da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono- ou dissubstituído com ciano, oxo, (C₁-C₆)alcoxicarbonila ou ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um
- 25 a nove halos ou uma a duas hidroxilas), o referido átomo de enxofre da referida cadeia ou anel é substituído com um ou dois oxo, um a cinco flúores ou amino, e a referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou trissubsti-

- tuído com um grupo V em que V é um anel de três a seis membros totalmente saturado, parcialmente saturado ou totalmente insaturado contendo zero a quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio ou enxofre e opcionalmente substituído por um a cinco grupos selecionados de hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, (C₁-C₆)alcoxicarbonila, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), ou ((C₁-C₆)alquiltio opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma ou duas hidroxilas);
- 10 B é -OR¹⁷ ou -S(O)_nR¹⁸
 X é C ou N, em que se X for N, R⁴ é ausente;
 Y é -CR¹¹R¹²;
 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, e R⁷ são cada qual independentemente hidrogênio, halo, ciano, hidróxi, nitro, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, um ou dois (C₁-C₆)alcóxi, um ou dois amino, ciano, oxo, ou carbóxi), ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, ou ciano), ou ((C₁-C₆)alquiltio opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, ou ciano), ou
- 15 R¹ e R² ou R² e R³ são empregados juntos para formar um anel de 5 a 7 membros parcialmente insaturado ou totalmente insaturado em que cada átomo de carbono do referido anel é opcionalmente substituído com um átomo de oxigênio, em que os átomos de oxigênio não são conectados um ao outro, em que o referido anel é opcionalmente mono-, di-, tri- ou tetra-
- 20 substituído com halo, e opcionalmente mono- ou di-substituído com hidróxi, amino, nitro, ciano, oxo, carbóxi, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, um ou dois (C₁-C₆)alcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitros, ciano, oxo, ou carbóxi), ou ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos, uma ou duas hidroxilas, ou
- 25 ciano);
- 30 cada R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³, e R¹⁴ são cada qual independentemente hidrogênio, arila ou ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove

halos);

R^{11} e R^{12} são cada qual independentemente hidrogênio, uma cadeia totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 2 átomos de carbono, ou um anel mono- ou bicíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 10 átomos de carbono, em que o referido anel é opcionalmente bicíclico, e em que cada átomo de carbono do referido anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R^{19} , e em que R^{11} e R^{12} não são ligados ao carbono de Y em um heteroátomo, e em que R^{11} e R^{12} não são ambos hidrogênio, ou

R^{11} e R^{12} são empregados juntos para formar um anel mono- ou bi-cíclico de 3 a 8 membros totalmente saturado ou parcialmente insaturado tendo opcionalmente um a quatro heteroátomos selecionados de oxigênio, nitrogênio e enxofre, em que o anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R^{19} ;

R^{17} e R^{18} são cada qual independentemente $-(C_1-C_6)$ alquil- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO-OR¹⁰, $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-C_6)$ alquil-CO-O-R¹⁰, $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-C_6)$ alquil-CO-R¹⁴, $-(C_1-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-C_6)$ alquil-SO₂-R¹⁰, $-(C_1-C_6)$ alquil-O-CO- NR^8R^9 , $-(C_2-C_6)$ alquenil-CO-O-R¹⁰, $-(C_0-C_6)$ alquil-arila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heteroarila, $-(C_1-C_6)$ alquil-O-arila, $-(C_1-C_6)$ alquil-O-heteroarila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heterociclo, $-(C_0-C_6)$ alquil-(C₃-C₆)cicloalquila, $-(C_0-C_6)$ alquil-(C₃-C₆)cicloalquenila, (C₂-C₆)alquinila, (C₂-C₆)alquenila, (C₁-C₆)alquila, ou -CO-(C₁-C₆)alquila, em que em que os referidos grupos R¹⁷ e R¹⁸ arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquenila, cicloalquila, alquinila, alquenila, e alquila são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C₁-C₆)alquila, um a três (C₁-C₆)haloalquila, um a três (C₁-C₆)alcóxi, um a três (C₁-C₆)haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi, exceto que R^{17} não é arila ou heteroarila;

cada R^{19} é independentemente $-(C_0-C_6)$ alquil- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO- NR^8R^9 , $-(C_0-C_6)$ alquil-CO-OR¹⁰, $-(C_0-C_6)$ alquil- $NR^{13}-(C_0-$

- C_6)alquil-CO-O- R^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil-N R^{13} - (C_0-C_6) alquil-CO- R^{14} , $-(C_0-C_6)$ alquil-N R^{13} - (C_0-C_6) alquil-SO₂- R^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil-O-CO-N R^8R^9 , -O-(C_1-C_6)alquil-CO-O- R^{10} , $-(C_2-C_6)$ alquenil-CO-O- R^{10} , $-(C_0-C_6)$ alquil-arila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heteroarila, -O-(C_0-C_6)alquil-arila, -O-(C_0-C_6)alquil-heteroarila, $-(C_0-C_6)$ alquil-
 5 O-arila, $-(C_0-C_6)$ alquil-O-heteroarila, $-(C_0-C_6)$ alquil-heterociclo, -O-(C_0-C_6)alquil-heterociclo, $-(C_0-C_6)$ alquil-(C_3-C_6)cicloalquila, -O-(C_0-C_6)alquil-(C_3-C_6)cicloalquila, $-(C_0-C_6)$ alquil-(C_3-C_6)cicloalquenila, halo, (C_2-C_6)alquinila, (C_2-C_6)alquenila, (C_1-C_6)alquila, (C_3-C_6)cicloalquila, hidróxi, (C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_4)alquiltio, nitro, ciano, oxo, ou -CO-(C_1-C_6)alquila, em que os referidos
 10 grupos arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquenila, cicloalquila, alquinila, alquenila, alquila e alcóxi são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C_1-C_6)alquila, um a três (C_1-C_6)haloalquila, um a três (C_1-C_6)alcóxi, um a três (C_1-C_6)haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbó-
 15 xi; e

n é 0, 1 ou 2.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

- A é -COO(C_1-C_4)alquila, -CO(C_1-C_4)alquila ou Q em que Q é um
 20 anel de cinco ou seis membros totalmente insaturado em que cada átomo de anel, exceto para o átomo conectado ao N de Fórmula I, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que cada átomo de anel pode opcionalmente ser substituído por ciano, uma cadeia linear ou ramificada totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um anel totalmente saturado, par-
 25 cialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 8 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é op-
 30 cionalmente mono-, di- ou tri-substituído com amino, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, ou ((C_1-C_6)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), e o referido átomo de nitrogênio da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono- ou dissustituí-

do com (C₁-C₆)alcoxicarbonila ou ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), o referido átomo de enxofre da referida cadeia ou anel é substituído com um ou dois oxo;

R¹ e R⁶ são cada qual hidrogênio;

5 R⁴ é ausente ou é hidrogênio;

R¹¹ é uma cadeia totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 2 átomos de carbono, ou um anel mono- ou bicíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 10 átomos de carbono, em que o referido anel é opcionalmente bicíclico, e em que cada átomo de carbono do referido anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R¹⁹, e em que R¹¹ e R¹² não são ligados ao carbono de Y em um heteroátomo, e em que R¹¹ e R¹² não são ambos hidrogênio;

R¹² é hidrogênio; e

R², R³, R⁵, e R⁷ são cada qual independentemente hidrogênio, ciano, ((C₁-C₆)alquila opcionalmente substituído com um a nove flúores) ou ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um a nove flúores).

20 3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que X é C; e R², R³, R⁵, e R⁷ são cada qual hidrogênio, metila, ciano, ou CF₃.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que R¹¹ é um anel de 6 membros totalmente saturado opcionalmente mono- ou di-substituído com R¹⁹ e R¹⁹ é -(C₀-C₆)alquil-arila, -(C₀-C₆)alquil-heteroarila, -(C₀-C₆)alquil-heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquila, halo, (C₂-C₆)alquinila, (C₂-C₆)alquenila, (C₁-C₆)alquila, hidróxi, (C₁-C₆)alcóxi, nitro, ciano, oxo, ou -CO-(C₁-C₆)alquila, em que os referidos grupos arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, alquinila, alquenila, alquila e alcóxi são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C₁-C₆)alquila, um a três (C₁-C₆)haloalquila, um a três (C₁-C₆)alcóxi, um a três (C₁-C₆)haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

- A é $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquila}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquila}$ ou Q em que Q é um anel de cinco ou seis membros totalmente insaturado em que cada átomo de anel, exceto para o átomo conectado ao N de Fórmula I, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que cada átomo de anel pode opcionalmente ser substituído por ciano, uma cadeia linear ou ramificada totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um anel totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 8 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com amino, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxicarbonila}$, ou $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi})$ opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), e o referido átomo de nitrogênio da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono- ou dissubstituído com $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxicarbonila}$ ou $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila})$ opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), o referido átomo de enxofre da referida cadeia ou anel é substituído com um ou dois oxo;
- 20 X é C;
- R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , e R^7 são cada qual hidrogênio, metila, ciano, ou CF_3
- R^4 é ausente ou é hidrogênio;
- R^{11} é um anel de 6 membros totalmente saturado opcionalmente
- 25 mono- ou di-substituído com R^{19} e R^{19} é $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil-arila}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil-heteroarila}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil-heterociclo}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil}-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquila}$, halo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquinila}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquenila}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, hidróxi, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, nitro, ciano, oxo, ou $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, em que os referidos grupos arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, alquinila, alquenila, alquila e alcóxi são cada
- 30 qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalquila}$, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalcóxi}$, um ou dois amino, um ou

dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi; e

R^{12} é uma cadeia totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 2 átomos de carbono, ou um anel mono- ou bicíclico totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 10 átomos de carbono, em que o referido anel é opcionalmente bicíclico, e em que cada átomo de carbono do referido anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R^{19} ;

em que R^{11} e R^{12} não são ligados ao carbono de Y em um heteroátomo, e em que R^{11} e R^{12} não são ambos hidrogênio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

A é $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquila}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alquila}$ ou Q em que Q é um anel de cinco ou seis membros totalmente insaturado em que cada átomo de anel, exceto para o átomo conectado ao N de Fórmula I, pode ser substituído por um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e em que cada átomo de anel pode opcionalmente ser substituído por ciano, uma cadeia linear ou ramificada totalmente saturada, parcialmente insaturada ou totalmente insaturada tendo 1 a 6 átomos de carbono, ou um anel totalmente saturado, parcialmente insaturado ou totalmente insaturado tendo 3 a 8 átomos de carbono, em que cada átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente substituído por um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e o referido átomo de carbono da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com amino, halo, ciano, hidróxi, oxo, carboxila, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxicarbonila}$, ou $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$ opcionalmente substituído com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), e o referido átomo de nitrogênio da referida cadeia ou anel é opcionalmente mono- ou dissubstituído com $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxicarbonila}$ ou $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$ opcionalmente substituída com um a nove halos ou uma a duas hidroxilas), o referido átomo de enxofre da referida cadeia ou anel é substituído com um ou dois oxo;

X é C;

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , e R^7 são cada qual hidrogênio, metila, ciano,

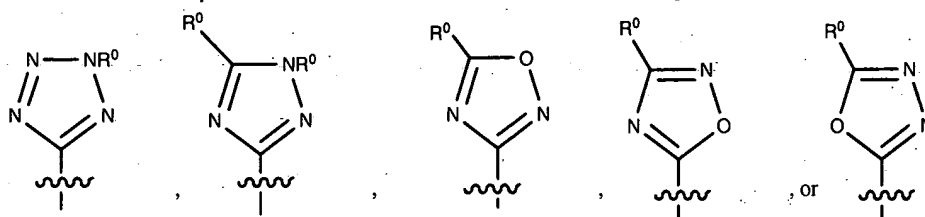
ou CF_3

R^4 é ausente ou é hidrogênio; e

- R^{11} e R^{12} são empregados juntos para formar um anel monocíclico de 6 ou 7 membros totalmente saturado, em que o anel é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído com R^{19} e R^{19} é $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil-arila}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil-heteroarila}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil-heterociclo}$, $-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{alquil}-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cicloalquila}$, halo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquinila}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{alquenila}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, hidróxi, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, nitro, ciano, oxo, ou $-\text{CO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, em que os referidos grupos arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquenila, cicloalquila, alquinila, alquenila, alquila e alcóxi são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalquila}$, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$, um a três $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{haloalcóxi}$, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, 4, 5 ou 6 em que X é C; R^1 , R^4 e R^6 são cada qual hidrogênio; R^2 , R^3 , R^5 , e R^7 são cada qual hidrogênio, metila, ciano, ou CF_3 ; e A é $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_3$, ou Q em que Q é triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, isoxazolila, ou pirazolila, e em que Q é opcionalmente substituído com halo, $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$ opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas ou um a nove halos), hidróxi, $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcóxi}$ opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas ou um a nove halos), amino, amido, oxo, ciano, carbóxi, ou $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquiloxicarbonila}$ opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas e um a nove halos).

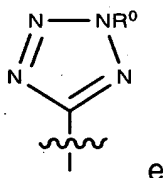
8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que Q é



em que cada R^0 é independentemente hidrogênio, halo, $((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquila}$ opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas e um a

nove halos), hidróxi, ((C₁-C₆)alcóxi opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas e um a nove halos), ciano, carbóxi, ou ((C₁-C₆)alquilocarbonila opcionalmente substituído com um ou dois oxo, uma ou duas hidroxilas e um a nove halos).

- 5 9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que Q é



R⁰ é hidrogênio, (C₁-C₃)alquila opcionalmente substituído com um a cinco halos ou uma ou duas hidroxilas, ou (C₁-C₃)alcóxi opcionalmente substituído com um a cinco halos ou uma ou duas hidroxilas.

- 10 10. Composto de acordo com a reivindicação 9, em que B é -
OR¹⁷ e R¹⁷ é -(C₁-C₆)alquil-arila, -(C₁-C₆)alquil-heteroarila, -(C₀-C₆)alquil-heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-(C₃-C₆)cicloalquila, (C₁-C₆)alquila, em que os referidos substituintes arila, heteroarila, heterociclo, cicloalquila, e alquila são cada qual opcionalmente substituídos independentemente com um a nove halos, um ou dois hidróxi, um a três (C₁-C₆)alquila, um a três (C₁-
15 C₆)haloalquila, um a três (C₁-C₆)alcóxi, um a três (C₁-C₆)haloalcóxi, um ou dois amino, um ou dois nitro, ciano, oxo, ou carbóxi.

11. Composto selecionado do grupo que consiste em :

- (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
20 (R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
(S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[metóxi-(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
25 (R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[metóxi-(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
(S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[metóxi-(1-metil-piperidin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

- (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- 5 (S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- [2-(1-Benzilóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (R)-[2-(1-Benzilóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- 10 (S)-[2-(1-Benzilóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(3,5-bis-trifluorometil-benzil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- 15 (R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-metóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(metóxi-fenil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- 20 (R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(metóxi-fenil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(metóxi-fenil-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- 25 (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-2-fenil-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-2-fenil-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- (S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-2-fenil-etil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;
- 30 (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

(S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(cicloexil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

5 (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

10 (S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(ciclopropil-etóxi-metil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

N-(2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;

(R)-N-(2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;

15 (S)-N-(2-(1-metoxicicloeptil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;

N-(2-(1-cicloexil-1-metoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;

20 (R)-N-(2-(1-cicloexil-1-metoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;

(S)-N-(2-(1-cicloexil-1-metoxietil)-5-(trifluorometil)benzil)-N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-2-metil-2H-tetrazol-5-amina;

(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-{2-[metóxi-(tetraidro-piran-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil}-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

25 (R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-[metóxi-(tetraidro-piran-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

(S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-[metóxi-(tetraidro-piran-4-il)-metil]-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

30 (3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

(R)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina; e

(S)-(3,5-Bis-trifluorometil-benzil)-[2-(1-metóxi-propil)-5-trifluorometil-benzil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto .

12. Método para tratar aterosclerose, doença arterial coronariana, doença cardíaca coronariana, doença vascular coronariana, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar ou infarto do miocárdio em um mamífero administrando a um mamífero em necessidade de tal tratamento uma quantidade de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11 ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto para tratar aterosclerose, doença arterial coronariana, doença cardíaca coronariana, doença vascular coronariana, doença vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar ou infarto do miocárdio.

13. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto e um veículo, diluente ou portador farmaceuticamente aceitável.

14. Composição de combinação farmacêutica compreendendo: uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição compreendendo

um primeiro composto, o referido composto sendo um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 11, ou um sal farmaceuticamente aceitável do referido composto;

um segundo composto, o referido segundo composto sendo um inibidor de HMG CoA redutase, um inibidor de secreção de MTP/Apo B, um modulador de PPAR, um inibidor de recaptação de ácido bile, um inibidor de absorção de colesterol, um inibidor de síntese de colesterol, um fibrato, niacina, uma combinação de niacina e lovastatina, uma combinação de niacina e sinvastatina, uma combinação de niacina e atorvastatina, uma combinação de anlodipina e atorvastatina, uma resina de permuta de íon, um antioxidan-

te, um inibidor de ACAT ou um sequestrante de ácido de bile; e
um veículo, diluente ou portador farmacêutico.

15. Composição de combinação farmacêutica de acordo com a
reivindicação 14 em que o segundo composto é um inibidor de HMG-CoA
5 redutase, um modulador de PPAR, ou niacina.

16. Composição de combinação farmacêutica de acordo com a
reivindicação 15, em que o segundo composto é fenofibrato, genfibrozil, lo-
vastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina,
rosuvastatina ou pitavastatina.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTO DE DIBENZIL AMINA E DERIVADOS**".

Composto de dibenzil amina e derivados, composições farmacêuticas contendo tais compostos e o uso de tais compostos para elevar certos níveis de lipídeo de plasma, incluindo lipoproteína-colesterol de alta densidade e para reduzir certos outros níveis de lipídeo de plasma, tal como colesterol LDL e triglicerídeos e conseqüentemente para tratar doenças que são exacerbadas por baixos níveis de colesterol HDL e/ou níveis elevados de colesterol LDL e triglicerídeos, tal como aterosclerose e doenças cardiovasculares em alguns mamíferos, incluindo humanos.