

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

(21) **PI0617797-2 A2**

(22) Data de Depósito: 16/10/2006
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



* B R P I O 6 1 7 7 9 7 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
C07C 237/24 2006.01
C07D 207/04 2006.01
A61K 31/165 2006.01

(54) Título: **ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HISTAMINA-3**

(30) Prioridade Unionista: 27/10/2005 US 60/730.996

(73) Titular(es): Pfizer Products INC

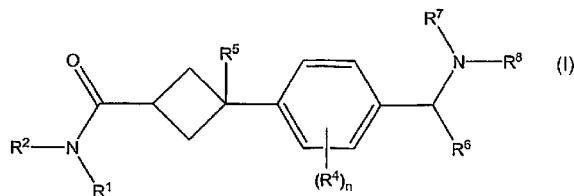
(72) Inventor(es): Ramalakshmi Yegna Chandrasekaran, Todd William Butler, Travis T. Wager

(74) Procurador(es): NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006002977 de 16/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/049123 de 03/05/2007

(57) **Resumo:** ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HISTAMINA-3 A presente invenção é voltada a um composto da fórmula 1 conforme definida no presente documento, ou a um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; a uma composição farmacêutica contendo um composto da fórmula 1, a um processo de preparação de um composto da fórmula 1,0 uso de composto de fórmula 1 para preparação de um medicamento para tratar um distúrbio ou condição que pode ser tratada antagonizando-se os receptores de histamina-H3, e o uso de composto de fórmula 1 para preparação de um medicamento para tratar um distúrbio ou condição selecionada do grupo que consiste em depressão, distúrbios do humor, esquizofrenia, distúrbios de ansiedade, doença de Alzheimer, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), distúrbios psicóticos, distúrbios cognitivos, distúrbios do sono, obesidade, tontura, epilepsia, doença do movimento, doenças respiratórias, alergia, respostas das vias respiratórias induzidas por alergia, rinite alérgica, congestão nasal, congestão alérgica, congestão, hipotensão, doença cardiovascular, doenças do trato GI, hiper e hipo motilidade e secreção ácida do trato gastrointestinal.



"ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HISTAMINA-3"

Fundamentos da Invenção

A presente invenção é voltada a compostos da fórmula I descritos no presente documento, a uma composição farmacêutica compreendendo tais compostos, a um processo de preparação de tais compostos e a métodos de tratamento de distúrbios ou condições que possam ser tratadas antagonizando-se receptores de histamina-3 (H3) usando-se tais compostos.

10 A histamina é um mediador bem conhecido em reações hipersensíveis (alergias, febre do feno e asma, por exemplo) que são habitualmente tratadas com antagonistas de histamina ou "anti-histaminas". Foi também estabelecido que os receptores de histamina existem em pelo menos dois tipos distintos, a que se refere como receptores de H1 e H2.

Uma série de doenças ou condições pode ser tratada com ligantes a receptores de histamina-3 podendo o ligante a H3 ser um antagonista, agonista ou agonista parcial, veja: (Imamura et al., Circ. Res., (1996) 78, 475-481); (Imamura et. al, Circ. Res., (1996) 78, 863-869); (Lin et al., Brain Res. (1990) 523, 325-330); (Monti et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31 35); (Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404); (Mazurkiewicz-Kwilecki e Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Panula, P. et al., Neuroscience (1998) 44, 465-481); (Wada et al., Trends in Neuroscience (1991) 14,415); (Monti et al., Eur. J. Pharmacol. (1991) 205, 283); (Mazurkiewicz-Kwilecki e Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78); (Haas et al.,

Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44); (De Almeida e Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986) 283, 193-198); (Kamei et al., Psychopharmacology (1990) 102, 312-318); (Kamei e Sakata, Japan. J. Pharmacol. (199 1) 57, 437-482); (Schwartz et al., Psychopharmacology; The fourth Generation de Progress, Bloom e Kupfer (eds.), Raven Press, New York, (1995) 3 97); (Shaywitz et al., Psychopharmacology (1984) 82, 73-77); (Dumery e Blozovski, Exp. Brain Res. (1987) 67, 61-69); (Tedford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1995) 275, 598-604); (Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr. (1996) 22, 22); (Yokoyama et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234,129); (Yokoyama e linuma, CNS Drugs (1996) 5, 321); (Onodera et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42, 685); (Leurs e Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39,127); (The Histamine H3 Receptor, Leurs e Timmerman (ed.), Elsevier Science, Amsterdam, The Neterlands (1998); (Leurs et al., Trends in Pharm. Sci. (1998) 19, 177-183); (Phillips et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry (1998) 33, 31-40); (Matsubara et al., Eur. J. Pharmacol. (1992) 224, 145); (Rouleau et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997) 281, 1085); (Adam Szelag, "Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monit, 4(5): 747-755, (1998)); (Fitzsimons, C, H. Duran, F. Labombarda, B. Molinari e E. Rivera, "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines com H-ras gene alterations", Inflammation Res., 47 (Suppl. 1): S50-S51, (1998)); (R. Leurs, R.C. Vollinga e H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligand of the histamine H3 receptor", Progress in

Drug Research 45: 170-165, (1995)); (R. Levi e N.C.E. Smith, "Histamine H3-receptors: A new frontier in myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 292: 825-830, (2000)); (Hatta, E., K Yasuda e R. Levi, "Activation of histamine H3 receptors inhibits carrier-mediated norepinephrine release in a human model of protracted myocardial ischemia", J. Pharm. Exp. Ther., 283: 494-500, (1997); (H. Yokoyama e K. Iinuma, "Histamine e Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5); 321-330, (1995)); (K. Hurokami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma e T. Watanabe, AQ-0 145, "A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Met. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C): 70-73, (1995); (Delaunois A., Gustin P., Garbarg M., e Ansay M., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs", European Journal of Pharmacology 277(2-3):243-50, (1995)); e (Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science 87(2):151-63, (1994)). Tais doenças e condições incluem distúrbios cardiovasculares, tais como infarto agudo do miocárdio; processos de memória, demência e distúrbios cognitivos tais como doença de Alzheimer e transtorno de déficit de atenção com hiperatividade; distúrbios neurológicos tais como doença de Parkinson, esquizofrenia, depressão, epilepsia, e convulsões ou espasmos; câncer tal como carcinoma cutâneo, carcinoma da tireóide medular e melanoma; dis-

túrbios respiratórios, tais como asma; distúrbios do sono, tais como narcolepsia; disfunção vestibular tal como a doença de Meniere; distúrbios gastrintestinais, inflamação, enxaqueca, doença do movimento, obesidade, dor e choque séptico.

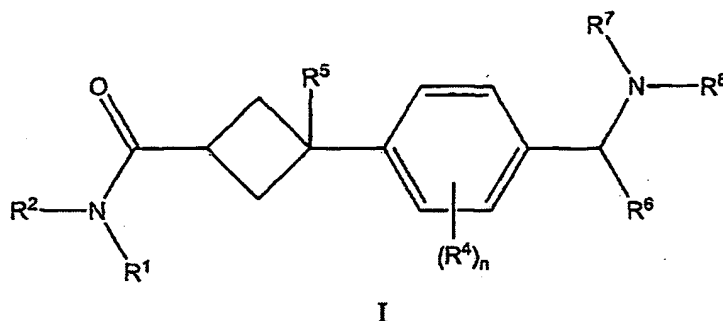
Os antagonistas de receptores de H3 também já foram anteriormente descritos em WO 03/050099, WO 02/0769252, WO 02/12224, e na publicação de patente U.S. No. 2005/0171181 A1, por exemplo. O receptor de histamina H3 (H3R) regula a liberação de histamina e de outros neurotransmissores, incluindo a serotonina e a acetilcolina. H3R é relativamente específico a neurônio e inibe a liberação de determinadas monoaminas tais como histamina. O antagonismo seletivo de receptores de H3R aumenta os níveis de histamina no cérebro e inibe tais atividades como consumo de alimento minimizando ao mesmo tempo as conseqüências periféricas não específicas. Os antagonistas do receptor aumentam a síntese e a liberação da histamina cerebral e de outras monoaminas. Com este mecanismo, eles induzem uma vigília prolongada, uma melhor função cognitiva, uma redução em consumo de alimento e a normalização de reflexos vestibulares. Conseqüentemente, o receptor é um alvo importante para novos produtos terapêuticos na doença de Alzheimer, distúrbios do humor e distúrbios cognitivos, incluindo o distúrbio hiperativo de déficit de atenção (ADHD), distúrbio de déficit de atenção (ADD), deficiências cognitivas, obesidade, tontura, esquizofrenia, epilepsia, distúrbios do sono, narcolepsia e doença de movimento e diversas formas de ansiedade.

A maioria de antagonistas do receptor de histamina H3 até agora são semelhantes a histamina por possuir um anel imidazol que pode ser substituído, conforme descrito, por exemplo, em WO 96/38142. Os compostos neuroativos não con-
5 tendo imidazol tais como as beta histaminas (Arrang, Eur. J. Pharm. 1985, 111: 72-84) demonstraram alguma atividade de receptor de histamina H3 mas com baixa potência. EP 978512 e EP 0982300A2 descrevem alquilaminas sem imidazol com antago-
10 nistas de receptor de histamina H3. WO 02/12224 (Ortho McNeil Pharmaceuticals) descreve derivados bicíclicos não con-
tendo imidazol como ligantes de receptor de histamina H3. Outros antagonistas do receptor foram descritos em WO 02/32893 e WO 02/06233.

Os compostos da presente invenção são extremamente
15 seletivos para o receptor de H3 (em comparação com outros receptores de histamina) e possuem propriedades notáveis de disposição farmacológica (farmacocinéticas). Mas especificamente, os compostos da presente invenção distinguem seletivamente H3R dos demais subtipos de receptores H1R, H2R. Le-
20 vando-se em conta o nível aumentado de interesse em agonistas, agonistas inversos e antagonistas de receptores de histamina H3 na técnica, compostos inéditos que interagem com o receptor de histamina H3 seria uma contribuição extremamente
25 desejável à técnica. A presente invenção propõe tal contribuição à arte, sendo baseada na descoberta de que uma classe inédita de amidas reversas ciclobutílicas tem uma afinidade grande e específica para o receptor de histamina H3 e tem um perfil farmacológico superior.

Sumário da Invenção

A presente invenção é voltada a um composto da fórmula I:



ou um sal farmacêuticamente aceitável seu, em que:
 5 cada um de R^1 e R^2 é independentemente selecionado do grupo que consiste em

hidrogênio;

alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios;

10 grupo alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em OH, um a quatro grupos alquila C_1-C_4 , Cicloalquila C_3-C_7 , dialquil(C_1-C_4)-amino, arila C_6-C_{14} opcionalmente substituído com um halogênio e opcionalmente substituído com arilóxi C_6-C_{10}
 15 opcionalmente substituído com um ou dois halogênios, e heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído com um grupo arila C_6-C_{10} e opcionalmente substituído com um a três grupos alquila C_1-C_4 ;

cicloalquila C_3-C_7 ;

20 arila C_6-C_{14} ;

-alquil(C_0-C_3)-O-alquila(C_1-C_3) opcionalmente subs-

tituído com alquila C₁-C₃;

-alquil(C₁-C₃)-C(=O)O-alquila (C₁-C₃);

heterocicloalquila de 3-8 membros opcionalmente
substituído com um ou mais grupos alquil(C₁-C₄)carbonila;

5 arilsulfonila C₆-C₁₀ opcionalmente substituído com
um ou mais alquila C₁-C₂;

heteroarila de 5-10 membros; e

10 aril(C₆-C₁₄)-alquilen(C₀-C₄)-O-alquila C₀-C₄, sendo
cada alquila C₀-C₄ e cada alquilen(C₀-C₄) opcionalmente subs-
tituído com um a quatro alquila C₁-C₄;

15 ou então opcionalmente R¹ e R², tomados em conjunto
com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel alifá-
tico saturado ou insaturado de 4, 5, 6 ou 7 membros, sendo
cada um dos carbonos no anel alifático opcionalmente substi-
tuído por O, S, NR³, ou CO, e sendo o anel opcionalmente
fundido a um arileno C₆-C₁₀ e sendo opcionalmente substituído
no carbono do anel com um substituinte selecionado do grupo
que consiste em

20 -OH, heteroarila de 5-10 membros opcionalmente
substituído com um ou mais halogênios e opcionalmente subs-
tituído com um ou mais alquila C₁-C₂,

alcóxi C₁-C₄ opcionalmente substituído com um ou
mais alcóxi C₁-C₂ e opcionalmente substituído com um ou mais
dialquil(C₁-C₄)-aminocarbonila, e

25 sendo um ou dois alquila C₁-C₄ opcional e indepen-
dentemente substituído com um ou mais alcóxi C₁-C₂;

em que

R³ é

hidrogênio;

alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído com 1 to 4 halogênios;

heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído com a substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₂, arila C₆-C₁₀, alquil(C₁-C₄)-aminocarbonila, e ciano;

grupo alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em alcóxi(C₁-C₂)carbonila, heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído com um ou mais alquila C₁-C₂, um a quatro alquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₇, e arila C₆-C₁₄;

arila C₆-C₁₀ opcionalmente substituído com um ou dois alquila C₁-C₂;

alquil(C₁-C₄)carbonila;

ou aril(C₆-C₁₄)-alquilenos(C₀-C₄)-O-alquila C₀-C₄, sendo cada alquila C₀-C₄ e cada alquilenos C₀-C₄ opcionalmente substituído com um a quatro alquila C₁-C₄;

R⁴ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C₁-C₄, alcoxila C₁-C₄, halogênio, nitrila, -SO₂C₁-C₄, -SO₂NHC₁-C₄, e -C(=O)NHC₁-C₄;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

R⁵ é OH, -O-alquila(C₁-C₃), halogênio ou hidrogênio;

R⁶ é hidrogênio, alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquil(C₃-C₇)-alquila C₀-C₄;

R⁷ é hidrogênio, alquila C₁-C₈ opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquila C₃-C₇-alquila

C_0-C_4 , sendo cada C_0-C_4 opcionalmente substituído com um a quatro alquila C_1-C_4 e;

R^8 é hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquil(C_3-C_7)alquila
5 C_0-C_4

ou então, opcionalmente, R^7 e R^8 , juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4, 5, 6, ou 7 membros, sendo o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois alquila C_1-C_4 ; e
10 sendo um dos carbonos do anel heterocíclico separado por pelo menos dois átomos do nitrogênio no anel heterocíclico é opcionalmente substituído por O, S, NR^9 , ou $C=O$, em que R^9 é hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquil(C_3-C_7)-alquila C_0-C_4 , e sendo
15 cada alquila C_0-C_4 opcionalmente substituído com um a quatro grupos alquila C_1-C_4 .

Uma modalidade preferida da invenção inclui aqueles compostos da fórmula I em que R^7 e R^8 , juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico de 4, 5 6 ou 7 membros, sendo o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um a dois grupos alquila C_1-C_4 ; e
20 sendo um dos carbonos do anel heterocíclico que é separado por pelo menos dois átomos do nitrogênio no anel heterocíclico opcionalmente substituído por O, S, N R^9 ou $C=O$, em
25 que R^9 é hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído com 1 a 4 halogênios ou cicloalquil(C_3-C_7)-alquila C_0-C_4 , e em que cada alquila C_0-C_4 é opcionalmente substituído com um a quatro grupos alquila C_1-C_4 .

Uma modalidade mais preferida da invenção inclui aqueles compostos da fórmula I em que R⁷ e R⁸, juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um heterociclo saturado de 5 ou 6 membros.

5 A modalidade mais preferida da invenção inclui aqueles compostos da fórmula I em que R⁷ e R⁸, juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um grupo pirrolidinila.

10 Uma outra modalidade da invenção inclui aqueles compostos da fórmula I em que R¹ é hidrogênio; R⁴ e R⁵ são independentemente hidrogênio ou F; R⁶ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆.

 Uma outra modalidade da invenção inclui aqueles compostos da fórmula I em que R⁵ é H

15 Uma outra modalidade da invenção inclui aqueles compostos da fórmula I em que R⁵ é F.

 Uma outra modalidade da invenção inclui os isômeros cis ciclobutílicos da fórmula I.

20 Uma outra modalidade da invenção inclui os isômeros trans ciclobutílicos da fórmula I.

 As modalidades mais preferidas da presente invenção inclui os compostos da fórmula I abaixo tanto cis como trans:

25 Dimetilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

 [3-(3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

 Etil-metil-amida do ácido 3-(3-Flúor-4-pirrolidin-

1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido 3- (3- cloro -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

5 Metilamida do ácido 3- (3- flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

{3- [3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

10 Etilamida do ácido 3- (3- Flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Isobutilamida do ácido 3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico; e

15 (3-Aza-biciclo [3.2.2] non-3-il) -[3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-metanona.

[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido 3- (3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

20 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;

Isobutil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

25 Ciclopropilmetil - amida do ácido 3- (3- cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

[3-(3,5-Diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Metilamida do ácido 3-(2,6-diflúor-4-pirrolidin-1-

ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Isobutilamida do ácido 3-(5-Cloro-2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

5 Etilamida do ácido 3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Metil-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

10 Metilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

{3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-3-flúor-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;

Ciclopropilmetil-metil-amida do ácido 3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

15 Dimetilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido 3-flúor-3-[3-flúor-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

20 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-(2,3-diidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;

Etilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etil-metil-amida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

25 Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida do ácido 3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido 3-flúor-3-[3-flúor-4-((R)-2-

metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

Isobutilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-
5 ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-
ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona; e

Dimetilamida do ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

10 A presente invenção é também voltada a composições farmacêuticas para o tratamento de um distúrbio ou condição que pode ser tratada antagonizando-se os receptores de histamina-3, compreendendo a composição um composto da fórmula I e opcionalmente um veículo farmacêuticamente aceitável.

15 A presente invenção é também voltada a um método de tratamento de um distúrbio ou condição que pode ser tratado antagonizando-se receptores de histamina 3, compreendendo o método a administração as um mamífero que tenha necessidade de tal tratamento de um composto da fórmula I.

20 A presente invenção é também voltada a um método de tratamento de um distúrbio ou condição selecionado do grupo que consiste em depressão, distúrbios do humor, esquizofrenia, distúrbios de ansiedade, distúrbios cognitivos, doença de Alzheimer, distúrbio de déficit de atenção (ADD),
25 transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), distúrbios psicóticos, distúrbios do sono, obesidade, tontura, epilepsia, doença do movimento, doenças respiratórias, alergia, respostas das vias respiratórias induzidas por alergia,

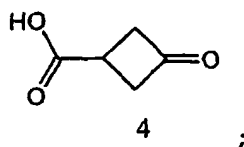
rinite alérgica, congestão nasal, congestão alérgica, congestão, hipotensão, doença cardiovascular, doenças do trato GI, hiper e hipo motilidade e secreção ácida do trato gastrintestinal, compreendendo o método a administração as um mamífero que tenha necessidade de tal tratamento de um composto da fórmula I.

A presente invenção é também voltada a uma composição farmacêutica para o tratamento de rinite alérgica, congestão nasal ou congestão alérgica compreendendo: (a) um composto da fórmula I antagonista de receptor de H3 ou um sal seu farmacêuticamente aceitável; (b) um antagonista de receptor de H1 ou um sal farmacêuticamente aceitável seu; e (c) um veículo farmacêuticamente aceitável; estando os ingredientes ativos (a) e (b) acima presentes em quantidades que tornam a composição efetiva no tratamento de rinite alérgica, congestão nasal ou congestão alérgica.

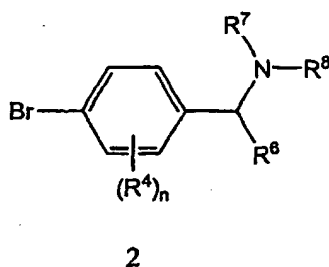
A presente invenção é também voltada a uma composição farmacêutica para o tratamento de ADD, ADHD, depressão, distúrbios do humor ou distúrbios cognitivos compreendendo: (a) um composto da Fórmula I antagonista de receptor de H3 ou um sal seu farmacêuticamente aceitável; (b) um bloqueador de reabsorção de neurotransmissor ou um sal farmacêuticamente aceitável seu; (c) um veículo farmacêuticamente aceitável; sendo os ingredientes ativos (a) e (b) acima presentes em quantidades que tornam a composição efetiva no tratamento de depressão, distúrbios do humor e distúrbios cognitivos.

A presente invenção é também voltada a um processo

para a preparação de um composto de acordo com a fórmula I, compreendendo o processo a etapa de se fazer reagir um composto da fórmula 4,



5 com um reagente organometálico derivado de um composto da fórmula 2,



formando-se em seguida diretamente a amida para a obtenção de um composto da fórmula I.

10 Na fórmula geral I de acordo com a presente invenção, quando um radical é mono ou poli-substituído, o(s) substituinte(s) pode(m) estar localizado(s) em qualquer (quaisquer) posição (ões) desejada(s), a não ser que seja declarado em contrário. Além disso, quando um radical é po-

15 li-substituído, os substituintes podem ser idênticos ou diferentes, a não ser que seja declarado em contrário.

Os antagonistas de receptor de histamina-3 (H3) da presente invenção são úteis para o tratamento, especialmente, de ADD, ADHD, obesidade, distúrbios de ansiedade e doen-

ças respiratórias. As doenças respiratórias que podem ser tratadas pela presente invenção incluem síndrome da angústia respiratória de adulto, síndrome de angústia respiratória aguda, bronquite, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, asma, enfisema, rinite e sinusite crônica.

A composição e o método da presente invenção podem também ser usados para a presença de uma recaída em um distúrbio ou condição descrita nos parágrafos precedentes. A prevenção de tal recaída é obtida administrando-se a um mamífero que tenha necessidade de tal prevenção de um composto da fórmula I conforme descrito acima.

Os compostos descritos podem também ser usados como parte de uma terapia de combinação, incluindo a sua administração como entidades separadas ou combinadas em um sistema de fornecimento único, que emprega uma dose efetiva de um composto da fórmula geral I antagonista de histamina H3 e uma dose um antagonista de histamina H1, tal como cetirizina (ZyrtecTM), clorofeniramina (ChlortrimetonTM), loratidina (ClaritinTM), fexofenadina (AllegraTM), ou desloratadina (ClarinoxTM) para o tratamento de rinite alérgica, congestão nasal e congestão alérgica.

Os compostos descritos podem também ser usados como parte de uma terapia de combinação incluindo sua administração como entidades separadas ou combinadas em um único sistema de fornecimento que emprega uma dose efetiva de um composto da fórmula geral I antagonista de histamina H3 e uma dose efetiva de um bloqueador de reabsorção de neuro-

transmissor. Os exemplos de bloqueadores de reabsorção de neurotransmissores incluirão inibidores de reabsorção seletivos para a serotonina (SSRIs) tais como sertralina (ZoloftTM), fluoxetina (ProzacTM) e paroxetina (PaxilTM), ou inibidores de reabsorção não seletivos de dopamina ou norepinefrina e serotonina para o tratamento de ADD, ADHD, depressão, distúrbios do humor ou distúrbios cognitivos.

Os compostos da presente invenção podem ter centros óticos e podem ocorrer em diferentes configurações enantioméricas. A fórmula I, conforme descrita acima, inclui todos os enantiômeros, diastereoisômeros e outros estereoisômeros dos compostos ilustrados na fórmula estrutural I, assim como misturas racêmicas e outras suas. Os isômeros individuais podem ser obtidos por métodos conhecidos, tal como por resolução ótica, reação oticamente seletiva, ou separação cromatográfica na preparação do produto final ou do seu intermediário.

A presente invenção também inclui compostos rotulados isotopicamente, que são idênticos aos recitados na fórmula I, exceto pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo que tem uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou do número de massa geralmente encontrados na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados aos compostos da presente invenção incluem os isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, enxofre, flúor e cloro, tais como ²H, ³H, ¹³C, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ¹⁵O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, e ³⁶Cl, ¹²³I, respectivamente. Os compostos da presente invenção e os sais

farmaceuticamente aceitável dos compostos que contêm os isótopos citados acima e/ou outros isótopos de outros átomos incidem no âmbito da presente invenção. Determinados compostos isotopicamente rotuladas da presente invenção, aqueles aos quais são incorporados, por exemplo, os isótopos radioativos tais como ^3H e ^{14}C , são úteis nos ensaios de fármacos e/ou distribuição no tecido do substrato. Isótopos tritizados, isto é, ^3H e de carbono-14, isto é ^{14}C são especialmente preferidos devido à facilidade de sua preparação e por sua detectabilidade. Além disso, a substituição com isótopos mais pesados tais como deutério, isto é, ^2H , pode conferir determinadas vantagens terapêuticas resultantes de uma maior estabilidade metabólica, um aumento na meia vida *in vivo*, por exemplo, ou uma redução das dosagens necessárias e, portanto, podem ser preferidos em algumas circunstâncias.

A substituição com isótopos emissores de pósitrons, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N pode ser útil nos estudos de Topografia por Emissão de Pósitrons (PET) para o exame da ocupação do receptor de substrato.

Os distúrbios de ansiedade incluem, por exemplo, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio do pânico, PTSD, e distúrbio de ansiedade social. Os distúrbios do humor incluem, por exemplo, humor deprimido, mistura de ansiedade e depressão, perturbação da conduta e mistura de distúrbio de conduto e depressão. Os distúrbios cognitivos incluem, por exemplo, além de ADHD, distúrbio de déficit de atenção (ADD) ou outros distúrbios de ajuste de atenção ou cognitivos devidos a condições médicas gerais. Os distúrbios

psicóticos incluem, por exemplo, distúrbios esquizoafetivos e esquizofrenia; distúrbios do sono incluem, por exemplo, narcolepsia e enurese.

Exemplos dos distúrbios ou condições que podem ser
5 tratados pelo composto, composição e método da presente invenção são também os seguintes: depressão, incluindo, por exemplo, depressão em pacientes com câncer, depressão em pacientes com Parkinson, depressão pós infarto do miocárdio, depressão em pacientes com vírus de imunodeficiência humana
10 (HIV), depressão sintomática sub-sindromal, depressão em mulheres inférteis, depressão pediátrica, depressão importante, depressão de um único episódio, depressão recorrente, depressão induzida por abuso em crianças, depressão pós-parto, depressão importante DSM-IV, depressão importante re-
15 fratária a tratamento, depressão grave, depressão psicótica, depressão pós acidente vascular, dor neuropática, doença maníaco-depressiva, incluindo doença maníaco depressiva com episódios mistos e doença maníaco depressiva com episódios depressivos, distúrbio afetivo sazonal, depressão bipolar BP
20 I, depressão bipolar BP II ou depressão importante com distímia; distímia; fobias, incluindo, por exemplo, agorafobia, fobia social ou fobias simples; distúrbios de alimentação, incluindo, anorexia nervosa ou bulimia nervosa; dependências químicas, incluindo, por exemplo, dependências de álcool,
25 cocaína, anfetamina e outros psicoestimulantes, morfina, heroína e outros agonistas opióides, fenobarbital e outras barbituratos, nicotina, diazepam, benzodiazepinas e outras substâncias psicoativas; doenças de Parkinson, incluindo,

por exemplo, demência na doença de Parkinson, parkinsonismo induzido por neurolépticos, ou discinesias tardias; dor de cabeça, incluindo, doença associada com distúrbios vasculares; síndrome de abstinência, distúrbios de aprendizado e mentais associados com o envelhecimento; apatia; distúrbio bipolar; síndrome de fadiga crônica; estresse crônico ou agudo; distúrbio de conduta; distúrbio ciclotímico; distúrbios somatoformes, tais como distúrbio de somatização, distúrbio de conversão, distúrbio de dor, hipocondríase, distúrbio dismórfico do corpo, distúrbio indiferenciado, e NOS somatoforme; incontinência; distúrbios de inalação; distúrbios de intoxicação; mania; distúrbio desafiante oposicional; neuropatia periférica; distúrbio de estresse pós-traumático, distúrbio disfórico de fase luteal tardia; distúrbios desenvolvimentais específico; síndrome de "poop out" de SSRI ou uma incapacidade do paciente de manter uma resposta satisfatória à terapia de SSRI depois de um período inicial de resposta satisfatória; e distúrbios de tique incluindo doença de Tourette.

20 Como um exemplo, o mamífero que tenha necessidade do tratamento ou prevenção pode ser um ser humano. Como um outro exemplo, o mamífero que tenha necessidade do tratamento ou prevenção pode ser um mamífero que não é um ser humano.]Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I incluem os sais de adição de ácido e de base seus.

25 Os sais de adição de ácido adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem os sais acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicar-

bonate/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gliceptato, gliconato, glicuronato, hexafluorfosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metil-sulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/ fosfato diácido, sacarato, estearato, succinato, tartarato, tosilato e trifluoracetato.

10 Sais de bases adequados são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzetina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisinas, magnésio, meglumina, lamina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

15 Podem também ser formados hemi-sais de ácidos e bases, tais como, por exemplo, sais hemi-sulfato e hemi-cálcio.

 Para uma resenha sobre sais adequados, veja "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002).

 Os compostos da presente invenção podem existir tanto nas formas não solvatadas como solvatadas. O termo "solvato" é usado no presente documento para descrever um complexo molecular que compreende o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de um ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitável, tal como etanol, por exemplo. O termo "hidrato" é empregado quando o solvente é

água.

Incluídos no âmbito da invenção são complexos tais como clatratos, complexos de inclusão fármaco-hospedeiro, em que, ao contrário dos solvatos citados acima, o fármaco e o hospedeiro estão presentes em quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas. Também incluídos são complexos do fármaco contendo dois ou mais componentes orgânicos e/ou inorgânicos que podem se encontrar em quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados, parcialmente ionizados, ou não ionizados. Para uma resenha de tais complexos veja J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Haleblian (agosto de 1975).

Doravante todas as referências aos compostos da fórmula I incluem referências aos sais, solvatos e complexos seus e a solvatos e complexos de seus sais.

Os compostos da invenção incluem compostos da fórmula I conforme definido acima, incluindo todas as polimorfias e hábitos cristalinos seus e seus isômeros (incluindo isômeros óticos, geométricos e tautoméricos), conforme já definido acima e compostos da fórmula I rotulados isotopicamente.

Os compostos da fórmula I que contem um ou mais átomos de carbono assimétrico podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Nos casos em que os isômeros estruturais são interconvertíveis por meio de uma barreira de baixa energia, pode ocorrer isomeria tautomérica ("tautomeria"). Isto pode assumir a forma de tautomeria de próton em compostos da fórmula I que contêm, por exemplo, um grupo imino,

ceto ou oxima, ou a tautomeria denominada de valência em compostos que contêm uma fração aromática. Disso resulta que um único composto pode apresentar mais de um tipo de isomeria.

5 Incluem-se no âmbito da presente invenção todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos da fórmula I, incluindo compostos que apresentam mais de um tipo de isomeria e misturas de um ou mais deles. Também se incluem no âmbito da presente invenção sais
10 de adição de ácido ou base em que o contra-íon é opticamente ativo, d-lactato ou l-lisina, por exemplo, ou racêmico, dl-tartarato ou dl-arginina, por exemplo.

 A não ser que seja indicado em contrário, o termo "halo", conforme empregado no presente, inclui flúor, cloro,
15 bromo e iodo.

 A não ser que seja indicado em contrário, "alquila C₁-C₄", conforme empregado no presente, inclui um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada saturado tendo de
20 1 a 4 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metila, etila, propila, i-propila, n-butila, i-butila, sec-butila e t-butila. Tal conceito também se aplica se o grupo alquila portar substituintes ou se for um substituinte para um outro grupo, em -O-alquila C₁-C₄ e -C(O)alquila C₁-C₄.

 A não ser que seja indicado em contrário, o termo
25 "alcóxi C₁-C₄", conforme empregado no presente, inclui grupos alcóxi de cadeia reta ou ramificada e inclui, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, i-propóxi, n-butóxi, i-butóxi, sec-butóxi e t-butóxi.

A não ser que seja indicado em contrário "alquile-
no C₂-C₆", conforme empregado no presente, inclui um radical
divalente derivado de alcano de cadeia reta ou ramificada
contendo de 2 a 6 átomos de carbono. exemplos de radicais
5 alquileno C₂-C₆ são metileno, etileno (1,2-etileno ou 1,1-
etileno), trimetileno (1,3-propileno), tetrametileno (1,4-
butileno), pentametileno e hexametileno.

A não ser que seja indicado em contrário, o termo
"cicloalquila C₃-C₆", conforme empregado no presente, inclui
10 grupo carbocíclico monocíclico saturado tendo de 3 a 6 áto-
mos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobu-
tila, ciclopentila e ciclohexila.

A não ser que indicado em contrário, o termo "he-
terociclo saturado", conforme empregado no presente, inclui
15 um grupo monocíclico saturado tendo de 4 a 7 membros no anel
que contém 1 átomo de nitrogênio. Exemplos de heterociclos
saturados são azetidínila, pirrolidínila e piperidínila.

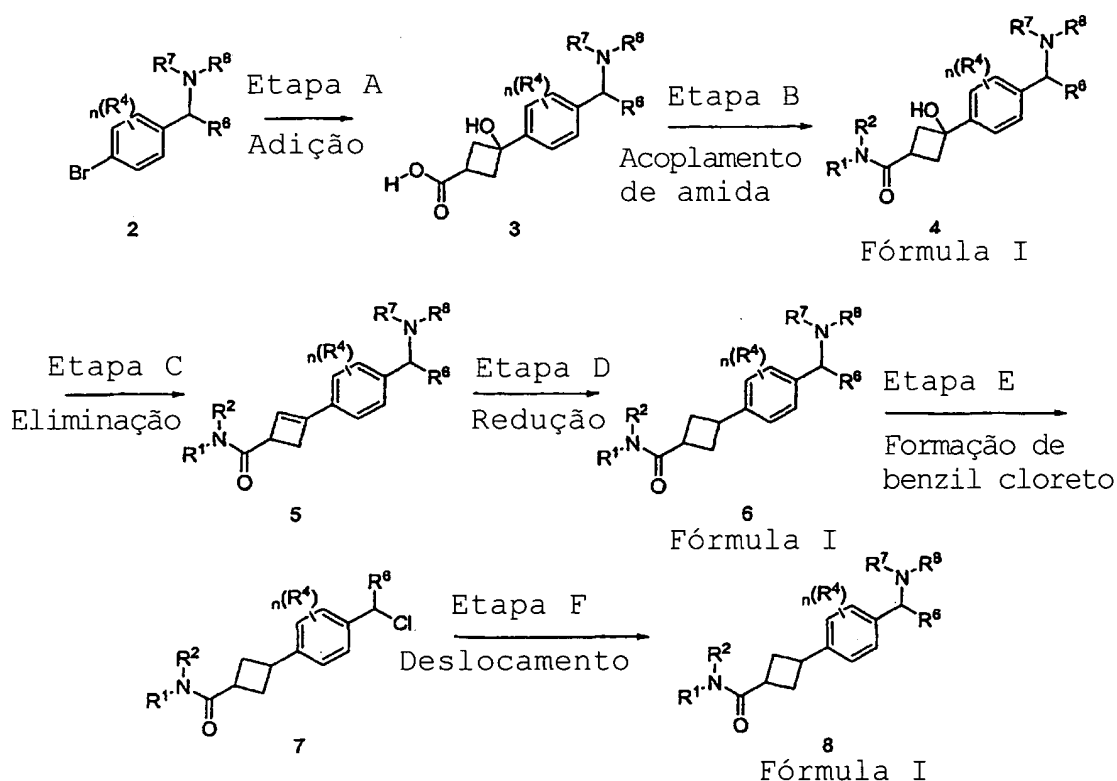
A não ser que seja indicado em contrário, os ter-
mos "heteroaromático", conforme empregado no presente, in-
20 clui grupos heteroaromáticos monocíclicos ou bicíclicos ten-
do de 5 a 9 e 5 a 10 membros respectivamente, que contém 1,
2, 3 ou 4 heteroátomo(s) selecionados de nitrogênio, oxigê-
nio e enxofre. O grupo heteroaromático pode ser não substi-
tuído, mono-substituído ou di-substituído. Exemplos de gru-
25 pos heteroarila incluem, sem limitação, tiofenila, furanila,
pirrolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila,
tiazolila, isotiazolila, triazolila, oxadiazolila, tiadiazolila,
tetrazolila, piranila, piridinila, pirazinila, pirimi-

dinila, piridazinila, triazinila, tiadiazinila, isobenzofor-
 ranila, benzofuranila, chromenila, indolizina, isoindoli-
 la, indolila, indazolila, purinila, quinolinila, isoquinoli-
 la, cinolinila, ftalazinila, naftiridinila, quinazolinila,
 5 quinoxalinila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzimidazoli-
 la, benzofuranila, benzotiofenila, pirrolopirazinila, pirro-
 lopiridinila, e imidazopiridinila.

Descrição Detalhada da Invenção

O composto da fórmula I de acordo com a invenção
 10 pode ser preparado pelo procedimento geral mostrado no Es-
 quema 1.

Esquema 1



NO Esquema 1, os compostos da fórmula (I) são pre-
 parados do seguinte modo.

Etapa A:

Um brometo de arila da estrutura geral 2 é convertido em um reagente organometálico tal como: um reagente de organo-lítio, haleto de organo-magnésio, organo-céperio, organo-titânio, organo-zinco, organocobre ou organo-alumínio. Um haleto de organo-magnésio (reagente de Grignard) ou reagente de organo-lítio é preferido. A título de ex: o reagente de organo-lítio pode ser preparado por reação de brometo de arila (2) com nBuLi. A reação é tipicamente efetuada em um solvente inerte à reação, tal como tetraidrofurano, a uma temperatura entre aproximadamente -78°C e aproximadamente temperatura ambiente. A este reagente de organo-lítio, a aproximadamente -78°C, é acrescentada uma solução de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 e J. Org. Chem. 1996, 61, 2174), pré-resfriado até -78°C, sendo o solvente preferido o tetraidrofurano. Depois de completa a adição, deixa-se a reação lentamente se aquecer até a temperatura ambiente, obtendo-se um composto da estrutura geral 3.

Etapa B:

Pode se fazer reagir um intermediário da estrutura geral 3 com uma amina primária ou secundária da fórmula geral HNR^1R^2 , em que R^1 e R^2 são conforme definido na amina do relatório, na presença de um reagente de acoplamento tal como diciclohexil carbodiimida, carbonil diimidazol, anidrido tripropilfosfônico, cloroformiato de alquila, cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-tris(dimetilamino)fosfônio, ou qualquer outro tal reagente padrão da literatura na presença de uma base de

trialquil amina, tal como trietil amina ou diisopropiletil amina, sendo o anidrido tripropil-fosfônico e a trietilamina uma combinação preferida em um solvente inerte a reação, sendo o preferido acetato de etila, a uma temperatura de -
5 78°C a 40°C, sendo preferida a temperatura ambiente, obtendo-se os compostos N-acilados da estrutura geral 4, um composto da Fórmula I.

Etapa C:

A eliminação do álcool benzílico (4) é obtida por
10 reação de (4) com um ácido, de preferência com ácido trifluoracético, ou puro ou em um solvente inerte à reação, tal como cloreto de metileno ou 1,2-dicloroetano a uma temperatura de reação de aproximadamente temperatura ambiente à
15 temperatura de refluxo do solvente empregado, sendo a temperatura de reação preferida de aproximadamente 75°C, obtendo-se um composto com a estrutura geral 5.

Etapa D:

A redução do ciclobuteno, (5), pode ser obtida por
20 reação de (5) em um solvente inerte à reação, sendo os solventes preferidos o álcool etílico e acetato de etila. A redução pode ser efetuada usando-se gás hidrogênio a aproximadamente 45 psi (310,26 kPa) e um catalisador, sendo os catalisadores de hidrogenação preferidos o catalisador de Wilkinson [clorotris(trifenilfosfino)ródio (I)] ou paládio a 5-
25 10% em peso sobre carbono ativado para se obter (6), um composto da Fórmula geral I.

Etapa E:

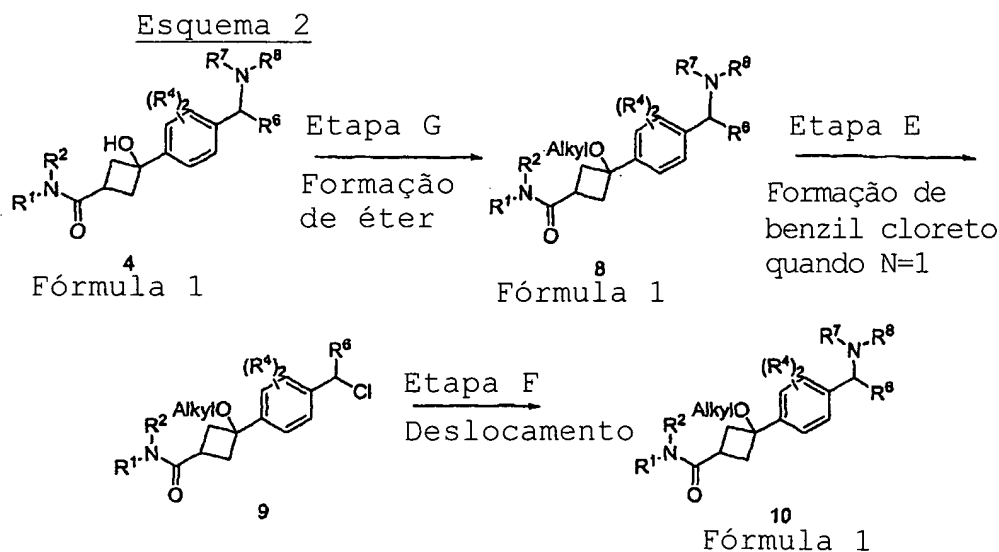
Conversão de benzil aminas da estrutura geral (6)

nos benzil cloreto da estrutura geral (7) é obtida usando-se a condição descrita na literatura, (Nevill, C.R.; Fuchs, P.L.; SYNCAV; Synth. Commun.; EN; 20; 5; 1990; 761-772), por exemplo. A reação de (6) com cloroformiato de etila em um solvente inerte à reação, sendo os preferidos 1,2-dicloroetano ou cloreto de metileno a uma temperatura de reação de aproximadamente -78°C à temperatura ambiente, sendo a temperatura ambiente a preferida, resulta nos benzil cloretos da estrutura geral (7).

10 Etapa F:

A reação do benzil cloreto (&) com uma amina primária ou secundária da fórmula HNR^1R^2 , em que R^1 e R^2 são conforme definido na amina do relatório, em um solvente inerte à reação, sendo os preferidos 1,2-dicloroetano ou cloreto de metileno, na presença de uma base amina terciária, sendo trietilamina a preferida, a uma temperatura de reação de aproximadamente temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente empregado, sendo 55°C a preferida, resulta em (8) em um composto da fórmula geral I.

20



No Esquema 2, os compostos da fórmula (I) são preparados do seguinte modo.

Etapa G:

A eterificação de Fisher pode ser efetuada usando-se condições padrão que aparecem na literatura e são conhecidos dos versados na técnica. A título de exemplo: a reação de hidroxila (4) com um alquil haleto, tal como alquilcloreto, alquil brometo ou alquil iodeto na presença de uma base em que é preferido NaH, e na presença de NaI ou de NaBr, em um solvente inerte à reação, sendo preferida dimetil formamida, a uma temperatura de reação de temperatura ambiente à de 100°C, sendo preferida 65°C, resulta em (8), um composto da fórmula I.

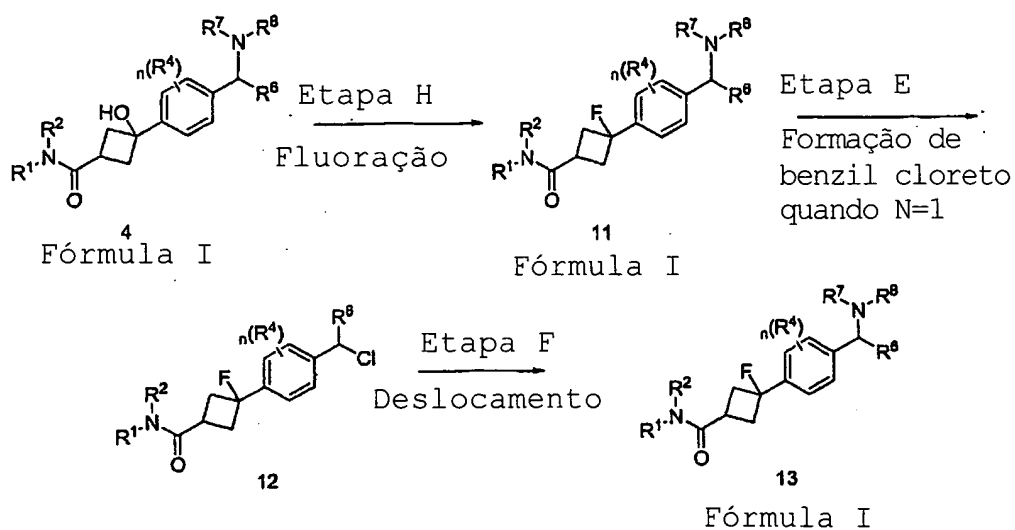
Etapa E:

(veja Etapa E acima)

Etapa F:

(Veja Etapa F acima)

Esquema 3



No Esquema 3, os compostos da fórmula (I) são preparados do seguinte modo.

Etapa H:

A reação de um composto da estrutura geral (4) com um reagente de fluoração resulta nos compostos da fórmula geral 13. Diversos reagentes são disponíveis para a conversão de álcoois em alquil fluoretos, Caldwell, Charles G; et al (Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 14; 5; 2004; 1265-1268), por exemplo, utiliza BAST. Outros exemplos na literatura utilizam DAST para a conversão direta de álcoois em alquil fluoretos. A reação de hidroxila (3) com trifluoreto de bis(2-metoxietil)amino-enxofre em um solvente inerte à reação, sendo cloreto de metileno ou tetraidrofurano os preferidos a uma temperatura de reação de aproximadamente - 78°C à temperatura ambiente resulta em (11), um composto da fórmula I.

Etapa E:

(veja Etapa E acima)

Etapa F:

(veja Etapa F acima)

Os compostos exemplares da fórmula I de acordo com a presente invenção são os seguintes:

N-Metil-2-piridin-3-il-N-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenóxi)-ciclobutil-metil]-acetamida;

[3-Hidróxi-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-morfolin-4-il-metanona;

Metilamida do ácido 3- (3- cloro -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido 3- (3- cloro -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido 3- (3- flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

5 Metilamida do ácido 3- (3- flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Dimetilamida do ácido 3- (3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

10 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;

Isobutil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

Ciclopropil- metil- amida do ácido 3- (3- cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

15 Metil- (tetraidro-piran-4-ilmetil) -amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

Ciclopropilmetil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

20 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil]-(2,3-diidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;

Metil- (3-metil-piridin-2-ilmetil) -amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

25 Dimetilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

[3-(3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Isobutil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

5 Etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

Dimetilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

10 Dimetilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

[3-(3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Isobutil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

15 Etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

20 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;

Isobutil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Ciclopropil -metil -amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

25 Metilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido 3-(2,6-diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Metil-(tetraidro-piran-4-ilmetil) -amida do ácido
3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-
5 carboxílico;

Ciclopropilmetil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-(2,3-diidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;

10 Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil) -amida do ácido
3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-
carboxílico;

[3-(3,5-Diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

15 [3-(3,5-Diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-
flúor-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Isobutilamida do ácido 3-(5-cloro-2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

20 Isobutilamida do ácido 3-(5-cloro-2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Dimetilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

25 Etilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etil-metil-amida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Isobutil-amida do ácido 3-flúor-3- (3- flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-metóxi-ciclobutano-carboxílico;

5 [3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

10 Dimetilamida do ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

{3-(3-Cloro-4-((R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;

Etilamida do ácido 3- (3- cloro -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico;

15 Etilamida do ácido 3- (3- cloro -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

{3-[3-Cloro-4- ((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-3-flúor-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;

20 {3-[3-Cloro-4- ((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido 3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido 3-flúor-3- [3- flúor-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

25 Etilamida do ácido 3-flúor-3- [3- flúor-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido 3- (3- flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Isobutil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico; e

3-aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-il(3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutil)metanona.

5 Nos exemplos abaixo, os termos abaixo se destinam a ter o seguinte significado geral:

BAST: TRIFLUORETO DE [BIS(2-METÓXI-ETIL)AMINO] ENXOFRE

10 Deoxo-Flúor: TRIFLUORETO DE [BIS (2-METÓXI-ETIL) AMINO] ENXOFRE

T₃P: 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxa-trifosforinano-2,4,6-trióxido

DIPEA: diisopropil etilamina

DMF: dimetilformamida

15 MgSO₄: sulfato de magnésio

DMA: dimetil acetamida

LRMS: espectrometria de massa de baixa resolução

°C: graus Celsius

calcd: calculado

20 d: dia(s);

duplete (espectral)

DCE: 1,2-dicloroetano

EtOAc: acetato de etila

g: gramas

25 hr: horas

Hz: hertz

J: constante de acoplamento (em NMR)

L: litro(s)

LAH: hidreto de alumínio lítio

MHz: megahertz

m/z: relação de massa para carga (espectrometria de massa)

5 Min: minute(s)

obsd: observado

PPTs: p-tolueno-sulfonato de piridínio

TsO: p-tolueno-sulfonato

Rf: fator de retenção (em cromatografia)

10 Rt: tempo de retenção (em cromatografia)

rt: temperatura ambiente

s: singleto (RMN); segundo(s)

t: tripleto

TFA: ácido trifluoracético

15 TFAA: anidrido trifluoracético

THF: tetraidrofurano

TLC: cromatografia de camada delgada Ts: toсила, p-tolueno-sulfonila

TsOH: ácido p-tolueno sulfônico

20 apt: tripleto aparente

Os solventes foram adquiridos e usados sem purificação. Os rendimentos foram calculados para material considerado homogêneo por cromatografia de camada delgada e RMN. A cromatografia de camada delgada foi conduzida sobre placas Merck Kieselgel 60F 254 eluindo-se com os solventes indicados, visualizadas por uma lâmpada de UV de 254 nm e tingidas ou com solução aquosa de KMnO_4 ou com uma solução etanólica de ácido 12-molibdeno-fosfórico. a cromatografia de coluna

flash, a não ser que seja indicado em contrário, foi conduzida usando-se ou colunas BiotageTM ou ISCOTM pré-acondicionadas usando-se o tamanho indicado. Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram adquiridos em um
5 Unity 400 ou 500 a 400 MHz ou a 50 MHz para RMN ¹H, respectivamente, e 100 MHz ou 125 MHz para RMN ¹³C, respectivamente. Os deslocamentos químicos para os espectros de RMN ¹H de prótons são relatados em partes por milhão em relação ao
10 singleto de CDCl₃ a 7,24 ppm. Os deslocamentos químicos para espectros de RMN ¹³C são relatados em partes por milhão a jusante em relação à linha central do triplo de CDCl₃ a 77,0 ppm. As análises de espectros de massa foram conduzidas em um APCI Gilson 215, espectrômetro de micromassa ZMD (50% de acetonitrila/50% de água).

15 HPLC foi conduzida de acordo com os seguintes métodos:

Método A: Condições preparatórias (Waters 600 & Waters 2767 Sample Manager); Coluna: Coluna de aço Waters Symmetry C₁₈, 5 μm, de 30 x 150 mm, componente # WAT248000,
20 série # M12921A01; solvente A - ácido trifluoracético a 0,1%/água; solvente B - Acetonitrila; volume de injeção: 850 μL; tempo 0,0, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20; tempo 2,0, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20; tempo 12,0, 0% de solvente A, 100% de solvente B, fluxo
25 20; tempo 15,0, 0% de solvente A, 100% de solvente B, fluxo 20; tempo 15,1, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20; tempo 20,0, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20.

Condições de espectro de massa (micromassZ0); Capilar (kV): 3,0; Cone (V): 20; Extrator (V): 3,0; Lente RF (V): 0,5; Temperatura de fonte (°C): 120; Temperatura de dessolvatação (°C): 360; Fluxo de gás de dessolvatação (L/hora): 450; Fluxo do gás no cone (L/hora): 150; Resolução em LM: 15; Resolução em HM: 15; Energia iônica: 0,2; Multiplicador: 550.

Divisor; Acurate por LC Packings, 1/10.000; Ajuste de válvula de agulha Upchurch: 14; Bomba de preenchimento (Waters 515) Fluxo (mL/minuto): 1.

Ajustes de PDA (Waters 996); Comprimento de onda (nm) Inicial/Final: 200/600; Resolução: 1,2; Taxa de amostra: 1; Canais: TIC, 254 nm e 220 nm.

Método B: Condições preparatórias (Waters 600 & Waters 2767 Sample Manager); Coluna: coluna Waters Xterra PrepMS C₁₈, 5 µm, de 30 x 150 mm, componente # 186001120, série # T22881T 09; solvente A - Ácido trifluoracético a 0,1%/água; solvente B - Acetonitrila; volume de injeção: 1050 µL; tempo 0,0, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20; tempo 2,0, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20; tempo 12,0, 0% de solvente A, 100% de solvente B, fluxo 20; tempo 14,0, 0% de solvente A, 100% de solvente B, fluxo 20; tempo 14,1, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20; tempo 19,1, 100% de solvente A, 0% de solvente B, fluxo 20.

Condições de espectro de massa (micromassZ0); Capilar(kV): 3,0; Cone (V): 20; Extrator (V): 3,0; Lente RF (V): 0,5; Temperatura de fonte (°C): 120; Temperatura de

dessolvatação (°C): 360; Fluxo de gás de dessolvatação (L/hora): 450; Fluxo do gás no cone (L/hora): 150; Resolução LM: 15; Resolução HM: 15; Energia iônica: 0,2; Multiplicador: 550.

5 Divisor; Acurate por LC Packings, 1/10.000; Ajuste de válvula de agulha Upchurch: 14; Bomba de preenchimento (Waters 515) Fluxo (mL/minuto): 1.

Ajustes de PDA (Waters 996); Comprimento de onda inicial/final (nm): 200/600; Resolução: 1,2; Taxa de amostra: 1; Canais: TIC, 254 nm e 220 nm.

Método C: Condições preparatórias (Waters 600 & Waters 2767 Sample Manager); Coluna: coluna de aço Waters Symmetry C₁₈, 5 µm, de 30 x 150 mm, componente # WAT248000, série # M12921A01; solvente A - Ácido trifluoracético a 0,1%/água; solvente B - Acetonitrila; volume de injeção: 850 µL; tempo 0,0, 90% de solvente A, 10% de solvente B, fluxo 20; tempo 10,0, 0% de solvente A, 100% de solvente B, fluxo 20; tempo 12,0, 0% de solvente A, 100% de solvente B, fluxo 20.

20 Condições de espectro de massa (micromassZO) condições; Capilar (kV): 3,0; Cone (V): 20; Extrator (V): 3,0; Lente RF (V): 0.5; Temperatura de fonte (°C): 120; Temperatura de dessolvatação (°C): 360; Fluxo de gás de dessolvatação (L/hora): 450; Fluxo de gás do cone (L/hora): 150; Resolução a LM: 15; Resolução a HM: 15; Energia iônica: 0,2; Multiplicador: 550.

25 Divisor; Acurate por LC Packings, 1/10.000; ajuste da válvula de agulha Upchurch: 14; Bomba de preenchimento

(Waters 515) Fluxo (mL/minuto): 1.

Ajustes de PDA (Waters 996); comprimento de onda inicial/final (nm): 200/600; Resolução: 1,2; Taxa de amostra: 1; Canais: TIC, 254 nm e 220 nm. Os seguintes intermediários podem ser preparados pelos procedimentos mostrados:

Intermediário 1

1-(2,3-Diclorobenzil)pirrolidina.

Acrescentou-se $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (15,1 g, 0,0714 mmol) com agitação vigorosa em porções a uma solução de aldeído 2,3-diclorobenzóico (10 g, 0,057 mmol) e pirrolidina (5,97 mL, 0,0714 mmol) em CH_2Cl_2 (200 mL). Agitou-se a mistura de reação vigorosamente de um dia para o outro. Acrescentou-se então NaOH a 5N (50 mL), e separaram-se as fases. Extraiu-se o produto da fase aquosa com CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Lavaram-se os extratos combinados com NaOH a 5N (50 mL), água, salmoura, secou-se com Na_2SO_4 anidro, e fez-se evaporar. Destilou-se o resíduo a vácuo, obtendo-se o composto título (10,5 g, 90%) em forma de um líquido incolor (ponto de ebulição 80-84°C/0,5 mm de Hg). Dados LC/EM: 229,9, 230,9, 231,9 (M+H) (calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}$ 230,14).

^1H RMN dados (DMSO-d_6): δ 7,52 (dd, 1H, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz), 7,46 (dd, 1H, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,8$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 3,70 (s, 2H), 2,46 - 2,52 (m, 4H), 1,66 - 1,75 (m, 4H).

25

Exemplo 1

3-[2,3-Dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil]-3-hidróxi-N,N-dimetil-ciclobutano-carboxamida.

Acrescentou-se uma solução de s-BuLi a 1,3 M em

ciclohexano (3,7 mL, 4,8 mmol) durante 5 minutos a uma solução do Intermediário 1, 1-(2,3-diclorobenzil)pirrolidina (1,0 g, 4,4 mmol) e TMEDA (0,73 mL, 4,8 mmol) em THF absoluto (10 mL) em uma corrente de argônio a uma temperatura de -90 a -100°C. Agitou-se a mistura de reação a uma temperatura de -85 a -90°C durante 30 minutos. Em seguida acrescentou-se uma solução de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (250 mg, 2,2 mmol), (J. Org. Chem. 1988, 53, 3841 e J. Org. Chem. 1996, 61, 2174) em THF (2 mL) gota a gota durante 2 minutos a -100°C. Aqueceu-se a mistura então até 0°C durante 30 minutos e fez-se evaporar até secar. Dissolveu-se o resíduo em DMF (10 mL), e acrescentou-se cloridrato de dimetilamina (410 mg, 5,0 mmol). Em seguida acrescentou-se BOP (1,3 g, 3,0 mmol) porção a porção com resfriamento em um banho de gelo. Agitou-se a mistura de reação durante 16 horas à temperatura ambiente. Monitorou-se o desaparecimento do hidróxi de partida por LC/EM. Fez-se evaporar a massa de reação até secar sob 1 mm de Hg. Acrescentou-se água (10 mL), Et₂O (15 mL), e uma solução saturada de K₂CO₃ (5 mL). Separaram-se as fases, e submeteu-se a fase aquosa a extração com Et₂O (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica combinada com Na₂SO₄, e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia (30 mL de gel de sílica 63/100 µm, CHCl₃/MeOH 100:0->90:10). Coletou-se o produto contendo frações, concentrou-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (0,30 g, 37%). Dados de LC/EM: 371,0, 372,0, 373,0 (M+H) (calculado para C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₂ 371,31);

¹H RMN dados (DMSO-d₆): δ 7,57 (d, 1H, ArH, J = 8,0

Hz), 7,43 (d, 1H, ArH, J = 8,0 Hz), 5,59 (s, 1H, OH), 3,71 (s, 2H, CH₂Ar), 2,88 - 2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H NMe), 2,82 (s, 3H, NMe), 2,67 - 2,78 (m, 1H), 2,50 - 2,57 (m, 6H+DMSO), 1,67 - 1,77 (m, 4H).

5 Preparou-se o sal HCl, usando-se éter de HCl. Carregou-se um frasco de tampa aparafusada de 8 mL com 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-N,N-dimetil-ciclobutano-carboxamida (60 mg, 0,161 mmol) e 0,5 mL de MeOH. Em seguida acrescentou-se 0,2 mL de HCl a 2M em éter, fez-se evaporar e secou-se, obtendo-se um óleo, que se redissolveu em 1 mL de DCM, fez-se evaporar e secou-se, obtendo-se 62 mg de um sólido higroscópico de sal HCl. LC/EM (M+H): 371,1;

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,57 (br, s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,64 Hz, 2H), 3,50-3,70 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 3H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,03-2,07 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 2H).

Intermediário 2

20 Trifluoracetato de 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-N,N-dimetil-ciclobut-2-eno-1-carboxamida.

25 Fez-se refluxir uma solução de 3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-N,N-dimetil-ciclobutano-carboxamida (250 mg, 0,673 mmol) e TFA (1,04 mL, 13,5 mmol) em 5 mL de DCE sob argônio durante 6 horas, acrescentando-se então uma quantidade adicional de TFA (1,04 mL, 13,5 mmol) e fez-se refluxir a mistura durante 20 horas. Fez-se evaporar a mistura até secar. De acordo com dados LC/EM, a mistura de

reação continha até 70% do composto título (353, 354, 355 (M+H) (calculado para $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O$ 353,29)). Usou-se a mistura para a etapa seguinte sem outra purificação.

Exemplo 2

5 Cloridrato de trans-3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-N,N-dimetil-ciclobutano-carboxamida.

A uma solução do Intermediário 2,3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-N,N-dimetilciclobut-2-eno-1-carboxamida, trifluoracetato de (0,673 mmol) em 5 mL de etanol acrescentou-se clorotris(trifenilfosfino)ródio (I) (63 µg, 0,0673 mmol). Hidrogenou-se a mistura (40 psi (275,79 kPa) de H_2 , 50°C) durante 3 horas; monitorou-se a reação por LC/EM. Fez-se evaporar a mistura até secar, acrescentaram-se então 5 mL de HCl a 1N ao resíduo e extraiu-se a solução com acetato de etila (2 x 5 mL), descartaram-se as fases orgânicas. Acrescentou-se NaOH a 10N (1 mL) à fase aquosa e a solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL). Secaram-se as fases orgânicas e fez-se evaporar a vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia (SiO_2 63/100 µm, 10 g, $CHCl_3$ /hexano 80:20-> 100:0, $CHCl_3$ /MeOH 100:0-> 90:10). Fez-se evaporar as frações contendo o produto. Dissolveu-se o resíduo em 2 mL de éter e acrescentou-se 0,1 mL de HCl a 4N/dioxano com agitação. Fez-se evaporar a mistura; secou-se o resíduo a vácuo, obtendo-se o composto título (74 mg, 28%) em forma de um sólido branco. Dados de LC/EM: 355, 356, e 357 (M+H)⁺ (calculado para $C_{18}H_{24}Cl_2N_2O$ 355,31).

¹H RMN dados (CD_3OD): δ 7,69 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,88 - 3,98 (m, 1H),

3,54 - 3,63 (m, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,25 - 3,34 (m, 2H+MeOH), 2,99 (s, 6H), 2,71 - 2,79 (m, 2H), 2,42 - 2,52 (m, 2H), 2,16 - 2,27 (m, 2H), 1,98 - 2,12 (m, 2H).

Exemplo 3

5 Cloridrato de 3- [2,3- dicloro -4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-flúor-N,N-dimetil-ciclobutano-carboxamida.

Carregou-se um frasco de 8 mL com tampa aparafusada, equipado com uma barra de agitação magnética e tampo de septo, com Deoxo-Fluor (Aldrich, 85,5 mg, 0,387 mmol) e 3 mL de DCM anidro sob nitrogênio. Resfriou-se então a mistura -75°C e acrescentou-se uma solução do Exemplo 1,3-[2,3-dicloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-N,N-dimetil-ciclobutano-carboxamida (130 mg, 0,350 mmol) em 2 mL de DCM anidro. Agitou-se a mistura durante 1 hora a -75°C, sendo então testada por LC/EM, que mostrou 60% de conversão. Acrescentou-se então mais Deoxo-Fluor (Aldrich, 85,5 mg, 0,387 mmol), agitou-se a -75°C durante 10 minutos, aqueceu-se até 0°C e extinguiu-se com uma solução saturada de Na₂CO₃ (2 mL). LC/EM mostrou uma conversão completa. Em seguida acrescentou-se 1 mL de NaOH a 2N e separou-se a fase em DCM, secou-se sobre Na₂SO₄, e fez-se evaporar. Purificou-se o óleo bruto por coluna (a partir de DCM 99%, NH₄OH 1% a DCM 98%, MeOH 1%, NH₄OH 1%, R_f = 0,51 em DCM 99%, NH₄OH 1%), obtendo-se 117 mg (90%) do produto em forma de um óleo incolor. Dissolveu-se este material em 0,5 mL de MeOH, acrescentando-se em seguida 0,3 mL de HCl a 2M em éter, fez-se evaporar e secou-se, obtendo-se um óleo, que se redissolveu em 1 mL de DCM, fez-se evaporar e secou-se, obtendo-se o com-

posto título (118 mg) em forma de um sólido branco higroscópico, sal HCl. LC/EM (M+H): 373,3;

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,27 (br, s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,71$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 2,07$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 5,64$ Hz, 2H), 3,62-3,71 (m, 6H), 3,45-3,50 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H).

Intermediário 3

4-Bromo-1-(bromometil)-2-clorobenzeno.

10 Misturou-se 4-bromo-2-cloro-1-metilbenzeno (CAS 89794-02-5, 30 g, 0,15 mol) e N-bromosuccinimida (26 g, 0,15 mol) em CCl_4 (300 mL). Acrescentou-se azobis(2-metilpropanonitrila) (~0,3 g) em porções com agitação vigorosa e fez-se refluir. Fez-se refluir a mistura durante 30 minutos e
15 resfriou-se. Filtrou-se o precipitado fora e descartou-se. Fez-se evaporar o filtrado. Destilou-se o resíduo a 1 mm de Hg, ponto de ebulição de 75°C , obtendo-se o composto título (28 g, 65%).

^1H RMN dados (CDCl_3): δ 7,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H ArH), 7,39 (dd, 1H, $J_1 = 1,9$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz, ArH), 7,31 (d, 1H, $J = 1,9$ Hz, ArH), 4,53 (s, 2H, ArCH_2).

Intermediário 4

(2R)-1-(4-bromo-2-clorobenzil)-2-metilpirrolidina.

25 Acrescentou-se o Intermediário 3, 4-bromo-1-(bromometil)-2-clorobenzeno (15,4 g, 55 mmol) a uma mistura de (2R)-2-metilpirrolidina HBr (9,0 g, 55 mmol), carbonato de potássio (18 g, 130 mmol), e 150 mL de dimetilformamida com resfriamento com gelo. Deixou-se a mistura atingir a

temperatura ambiente, e continuou-se com a agitação de um dia para o outro. Fez-se a mistura evaporar. Acrescentou-se água (400 mL), adicionando-se em seguida NaHSO₄ a 5M para atingir pH de ~2. Separou-se a fase orgânica. Extraiu-se a fase aquosa com Et₂O (2 x 200 mL). Descartaram-se as fases orgânicas. Alcalinizou-se a fração aquosa com K₂CO₃ até pH ~12 e submeteu-se a uma extração com Et₂O (2 x 300 mL). Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄ anidro (100 g), e fez-se evaporar a vácuo. Destilou-se o resíduo a 1 mm de Hg, ponto de ebulição 95°C, obtendo-se o composto título (12,25 g, 79%). Dados de LC/EM: 289,9 e 287,9 (M)⁺ (calculado para C₁₂H₁₅BrClN 288,6).

¹H RMN dados (DMSO-d₆): δ 7,66 (d, 1H, J= 1,9 Hz, Ar-H); 7,52 (dd, 1H, J₁= 1,9 Hz, J₂= 8,0 Hz, Ar-H), 7,43 (d, 1H, J= 8,1 Hz, Ar-H), 3,91 (d, 1H, J= 14,4 Hz), 2,28 (d, 2H, J= 8,5 Hz); 2,78-2,85 (m, 1H); 2,42- 2,49 (m, 1H); 2,11 (dd, 1H, J₁= 8,8 Hz, J₂= 17,6 Hz); 1,87-1,97 (m, 1H); 1,57-1,67 (m, 2H); 1,27-1,39 (m, 1H); 1,08 (d, 3H, J= 5,9 Hz).

Intermediário 5

Cloridrato de pirrolidina.

Acrescentou-se HCl a 4N/dioxano (70,5 mL) a uma solução de pirrolidina (20 g, 0,28 mol) em dioxano (20 mL). Fez-se evaporar a mistura de reação. Recristalizou-se o resíduo a partir de Et₂O, separou-se por filtração, lavou-se com éter e secou-se, obtendo-se o composto título (28,5 g, 96%) em forma de cristais brancos.

¹H RMN dados (DMSO-d₆): δ 9,40 (br,s, 2H, NH⁺); 3,00-3,13 (m, 4H); 1,77-1,85 (m, 4H).

Exemplo 4

1-(3-Cloro-4-[[(2R) -2-metilpirrolidin-1-yl] metil] fenil)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutanol.

Acrescentou-se uma solução de n-BuLi a 2,7M em
5 heptano (3,6 mL, 9,6 mmol) durante 5 minutos a uma solução
do Intermediário 4, (2R)-1-(4-bromo-2-clorobenzil)-2-metil-
pirrolidina. (2,52 g, 8,8 mmol) em THF absoluto (20 mL) em
uma corrente de argônio a uma temperatura de -78 a -80°C.
Agitou-se a mistura de reação a -78 a -80°C durante 15 min.
10 Em seguida, acrescentou-se uma solução de ácido 3-
oxociclobutano-carboxílico (500 mg, 4,4 mmol) em THF absolu-
to (4 mL) gota a gota durante 5 minutos a -80°C. Aqueceu-se
a mistura até 0°C durante 1 hora e fez-se evaporar até se-
car. Dissolveu-se o resíduo em DMF (10 mL), acrescentou-se o
15 Intermediário 5, pirrolidina HCl (520 mg, 4,8 mmol). Em se-
guida acrescentou-se porção a porção BOP (2,2 g, 4,8 mmol)
com resfriamento em banho de gelo durante 16 horas à tempe-
ratura ambiente. O desaparecimento do hidroxilácido de parti-
da foi monitorado por LC/EM. Fez-se evaporar a massa de rea-
20 ção até secar sob 1 mm de Hg. Acrescentou-se água (100 mL),
EtOAc (50 mL), e uma solução saturada de K₂CO₃ (até pH 10).
Separaram-se as fases, e submeteu-se a fase aquosa a extra-
ção com EtOAc (2 x 50 mL). Lavaram-se as fases orgânicas
combinadas com água (50 mL), salmoura, secaram-se com
25 Na₂SO₄, e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia (60 mL de gel de sílica 63/100 µm, hexano/CHCl₃ 20:80-> 0:100, em seguida CHCl₃ MeOH 100:0-> 90:10). As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas, ob-

tendo-se o composto título (1,03 g, 63%). Dados de LC/EM: 377,2 e 379,2 (M)⁺ (calculado para C₂₁H₂₉ClN₂O₂ 376,93).

¹H RMN dados (DMSO-d₆): δ 7,51 (s, 1H, Ar-H); 7,42-7,49 (m, 2H, Ar-H), 5,75 (s, 1H, OH); 3,96 (d, 1H, J= 13,7 Hz), 3,25-3,35 (m, ?H+H₂O); 2,78-2,90 (m, 2H); 2,53-2,60 (m, 2H); 2,43-2,52 (m, ?H+DMSO); 2,06-2,16 (m, 1H); 1,88-1,97 (m, 1H); 1,80-1,87 (m, 2H); 1,72-1,79 (m, 2H); 1,57- 1,67 (m, 2H); 1,29-1,40 (m, 1H); 1,11 (d, 3H, J=5,8 Hz, CH₃).

Intermediário 6

10 Trifluoracetato de (2R)-1-{2-cloro-4-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobut-1-en-1-il]benzil}-2-metilpirrolidina.

Fez-se refluxir uma solução do Exemplo 4, 1-(3-cloro-4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}fenil)-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutanol (400 mg, 1,06 mmol) e TFA (1,64 mL, 21,2 mmol) em 4 mL de DCE sob argônio durante 6 horas, acrescentou-se então uma quantidade adicional de TFA (1,64 mL, 21,2 mmol) e fez-se refluxir a mistura durante 24 horas. Fez-se evaporar a mistura até secar. De acordo com Dados de LC/EM a mistura de reação continha até 80% do com-
 15 posto título (359, 360, 361 (M+H) (calculado para C₂₁H₂₇ClN₂O 358,92)). A mistura resultante foi usada para a etapa seguinte etapa sem outra purificação.

Exemplo 5

25 Cloridrato de (2R)-1-{2-cloro-4-[trans-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]benzil}-2-metilpirrolidina.

A uma solução do Intermediário 6, trifluoracetato de (2R)-1-{2-cloro-4-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobut-1-en-1-il]benzil}-2-metilpirrolidina, (1,06 mmol) em 5 mL de

etanol acrescentou-se clorotris(trifenilfosfino)ródio (I) (100 mg, 0,106 mmol). Hidrogenou-se a mistura (40 psi de H₂, a 50°C) durante 3 horas. Monitorou-se a reação por LC/EM. Fez-se evaporar a mistura até secar, acrescentando-se então

5 mL de HCl a 1N ao resíduo e extraiu-se a solução com acetato de etila (2 x 5 mL), descartaram-se as fases orgânicas. Acrescentou-se NaOH a 10N (1 mL) à fase aquosa e extraiu-se a solução aquosa com acetato de etila (3 x 5 mL). Secaram-se as fases orgânicas e fez-se evaporar a vácuo. Purificou-se o

10 resíduo por cromatografia (SiO₂ 63/100 µm, 10 g, CH₂Cl₂/hexano 80:20-> 100:0, CHCl₃/MeOH 100:0-> 90:10). Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 2 mL de éter e acrescentou-se 0,1 mL de HCl a 4N/dioxano com agitação. Fez-se

15 evaporar o solvente; secou-se o resíduo a vácuo, obtendo-se o sal HCl do composto título (80 mg, 20%) em forma de um sólido amarelo escuro amorfo. Dados de LC/ME: 361 e 363 (M+H)⁺ (calculado para C₂₁H₂₉ClN₂O 360,93).

¹H RMN dados (CD₃OD): δ 7,63 (d, 1H, J = 7,5 Hz),

20 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,75 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 4,31 (d, 1H, J = 13,3 Hz), 3,63 - 3,77 (m, 2H), 3,34 - 3,52 (m, 7H), 2,64 - 2,75 (m, 2H), 2,33 - 2,49 (m, 3H), 1,72 - 2,20 (m, 7H), 1,51 (d, 3H, J = 6,3 Hz).

Exemplo 6

25 (2R) -1-{2-Cloro-4- [cis-1-flúor-3- (pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil] benzil}-2-metilpirrolidina HCl.

Acrescentou-se uma solução do Exemplo 4, 1-(3-cloro-4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil}fenil)-3-(pirro-

lidin-1-ilcarbonil)ciclobutanol (250 mg, 0,66 mmol) em 2 mL de CH₂Cl₂ durante 5 minutos a uma solução de Deoxo-fluor (282 mg, 1,27 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) em uma corrente de argônio a temperatura de -78 a -80°C. Agitou-se a mistura de reação a uma temperatura de -78 a -80°C durante 1 hora. Deixou-se a mistura se aquecer até 0°C. Depois de 2 horas, acrescentou-se água (50 mL) e em seguida NaOH a 10N, pH~10. Separaram-se as fases, e submeteu-se a fase aquosa a extração com CH₂Cl₂ (2 x 30 mL). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se com Na₂SO₄, e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia (10 mL de gel de sílica 63/100 µm, hexano/CH₂Cl₂ 20:80-> 0:100, em seguida CH₂Cl₂/i-PrOH 100:0-> 95:5). As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas. O resíduo foi dissolvido em éter (3 mL) e acrescentou-se então HCl a 4N/dioxano (0,125 mL), fez-se evaporar e secou-se a vácuo, obtendo-se o sal HCl do composto título (158 mg, 57%) em forma de um óleo amarelo. Dados de LC/EM: 379,2 e 381,2 (M+H)⁺ (calculou-se para C₂₁H₂₈ClFN₂O 378,92).

¹H RMN dados (DMSO-d₆): δ 7,68-7,73 (m, 2H, Ar-H); 7,55-7,60 (m, 1H, Ar-H); 4,34 (d, 1H, J=13,4 Hz), 3,63-3,75 (m, 2H); 3,34-3,53 (m, 7H); 2,77-2,92 (m, 4H); 2,36- 2,46 (m, 1H); 2,10-2,19 (m, 1H); 1,96-2,07 (m, 3H); 1,87-1,94 (m, 2H); 1,72-1,84 (m, 1H); 1,52 (d, 3H, J=6,3 Hz, CH₃).

Intermediário 7

3-(Morfolin-4-ilcarbonil)ciclobutanona.

Acrescentou-se CDI (8,1 g, 50 mmol) a uma solução de ácido 3-oxo-ciclobutano-carboxílico (5 g, 44 mmol) com

agitação vigorosa e resfriamento com um banho de gelo a 0°C durante 5 minutos. Aqueceu-se a mistura de reação até 25°C, agitou-se a esta temperatura durante 1 hora, resfriou-se a 0°C, e acrescentou-se morfolina (4,5 mL, 50 mmol). Aqueceu-se a mistura de reação até 25°C, agitou-se a esta temperatura durante 3 horas, e fez-se evaporar a vácuo. Submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre SiO₂ (600 mL, 40-63 µm, CCl₄-> CHCl₃-> 5% de i-PrOH), obtendo-se o composto 4 (6,5 g, 81%) em forma de um óleo incolor que se solidificou no refrigerador. Dados de LC/EM: M⁺ 184,1 e 185,1 (calculou-se para C₁₉H₁₃NO₄ 183,21) ¹H-RMN (400 MHz)-dados (dmsO-d₆): δ 3,54 - 3,60 (m, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 5H), 3,16 - 3,32 (m, 4H).

Exemplo 7

[3-Hidróxi-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil) ciclo-
butil]-morfolin-4-il-metanona.

A uma solução agitada de 1-(4-bromo-benzil)-pirrolidina (1,6 g, 6,5 mmol) em THF (20 mL) a -78°C (banho de acetona/gelo seco) acrescentou-se lentamente descendo pelo lado do frasco uma solução de nBuLi (2,6 mL, 6,5 mmol, a 2,5M em THF). Depois de 15 minutos acrescentou-se lentamente uma solução do Intermediário 7, 3-(morfolin-4-ilcarbonil) ciclobutanona (1,0 g, 5,4 mmol, em 7 mL de THF) pré-resfriada a -78°C. Depois de 30 minutos extinguiu-se a reação a frio com HCl a 1N (20 mL). Diluiu-se esta mistura com EtOAc e em seguida se separaram as fases, sendo a fase orgânica descartada. A fase aquosa foi basificada com NaOH a 1N e extraída com CHCl₃/iPrOH (3:1). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se, obtendo-se um óleo

amarelo. Purificou-se este material por cromatografia flash de coluna, usando-se uma coluna ISCO™ de 40 g, eluindo-se com um gradiente de MeOH a 3%, 5%, 10%, 20%, 30%/CHCl₃ contendo 0,1% de NH₄OH. A fração contendo o produto foi coletada e concentrada a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (379 mg, rendimento de 20%): R_f = 0,3 (MeOH a 30%/CH₂Cl₂); LR/EM m/z Calculado para C₂₀H₂₈N₂O₃, 344,4, encontrado, 345 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,58 (brs, 1H), 3,62-3,55 (m, 8H), 3,34-3,32 (m, 2H), 2,87 (dddd, J = 8,3, 8,3, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 173,8, 144,4, 137,8, 129,3, 125,3, 72,9, 67,0, 66,9, 60,3, 54,2, 46,0, 42,6, 40,9, 28,1, 23,5.

15 Intermediário 8

1-(4-bromo-2-fluorbenzil)pirrolidina.

Um frasco de fundo redondo de 4 L, equipado com uma barra de agitação magnética foi carregado com pirrolidina (363 g, 426 mL, 5,1 mol) e acetonitrila (2750 mL). Resfriou-se a mistura com um banho de gelo até 10°C, acrescentando-se então brometo de 4-bromo-2-fluorbenzila (MATRIX, Cat. #: 1707, 375 g, 1,4 mol) sólido em 6 porções, mantendo-se a temperatura abaixo de 20°C. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas. Removeu-se o solvente a vácuo. Acrescentaram-se então 2 L de solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e 500 mL de água, e extraiu-se a mistura com DCM (3 x 700 mL). Secou-se o extrato sobre Na₂SO₄ e fez-se evaporar. Destilou-se o óleo amarelo claro resultante a vácuo

(~1 mm, ponto de ebulição 125°C), obtendo-se 324,5 g (90%) do produto em forma de um óleo incolor. LC/EM (M+H): 258,5, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,31 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,78 (m, 4H)

5 Intermediário 9

Ácido 3-[3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Carregou-se um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 2 L, equipado com um agitador mecânico, funil de adição, termômetro e entrada de gás nitrogênio com o Intermediário 8, 1-(4-bromo-2-fluorbenzil)pirrolidina (69,86 g, 0,27 mol) e 700 mL de THF anidro. Enxaguou-se o sistema com nitrogênio e resfriou-se a -85°C com nitrogênio líquido com um banho de éter/MeOH (1:1). Em seguida acrescentou-se gota a gota n-BuLi (a 10M em hexano, 30 mL, 0,298 mol) através de um funil de adição a T < -80°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante outros 15 minutos, sendo então acrescentada gota a gota uma solução de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (secado a vácuo durante 2 dias, 15,4 g, 0,135 mol) em 300 mL de THF anidro através de um funil de adição, mantendo-se T < -80°C. Deixou-se a mistura se aquecer até a temperatura ambiente e fez-se evaporar. Misturou-se o resíduo com 500 mL de água e lavou-se com éter (2 x 300 mL). Acidificou-se então a solução aquosa até pH 1 com HCl concentrado e lavou-se com éter (2 x 300 mL). Neutralizou-se então a solução aquosa até pH 6-5 com NaOH e fez-se evaporar três vezes com iPrOH (300 mL de cada vez). Fez-se então a mistura evaporar com THF (200 mL) e secou-se, obtendo-se um resíduo

gomoso contendo o produto com sais inorgânicos. LC/EM (M+H): 294,4.

Este material foi usado diretamente para a etapa seguinte.

5 Exemplo 8

N-{2-Flúor-4-[1-hidróxi-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]benzil}-pirrolidina.

Carregou-se um frasco de fundo redondo de 2 L e de 3 gargalos, equipado com um agitador mecânico, funil de adição e entrada de gás nitrogênio com o Intermediário 9, ácido 10 3-[3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-ciclobutanocarboxílico (0,135 mol, material bruto proveniente do Intermediário acima), 500 mL de THF anidro e DIEA (34,8 g, 0,27 mol). Agitou-se a mistura inicialmente insolúvel durante 1,5 15 hora até se formar uma suspensão uniforme. Em seguida acrescentou-se 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxa-trifosforinano-2,4,6-trióxido (solução a 50% em EtOAc, 104,5 mL, 0,164 mol) e agitou-se durante 5 minutos. (Observação: foi observada uma exoterma, atingiu ~45-50°C). Em seguida acrescentou-se 20 pirrolidina (28,2 mL, 24,0 g, 0,337 mol). (Observação: foi observada mais exoterma, atingiu ~70-80°C). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 12 horas, fazendo-se em seguida evaporar. O resíduo foi misturado com 500 mL de solução saturada de Na₂CO₃ e 200 mL de água. Extraíu-se a mistura 25 com DCM (5 x 300 mL), secou-se o extrato sobre Na₂SO₄, fez-se evaporar e secou-se, obtendo-se 33,4 g (71% para duas etapas) de composto título puro (LC/EM (M+H): 347,1.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (t, J = 7,37 Hz,

1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,58 Hz, 2H), 3,03-3,14 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,5- 2,6 (m, 6H), 1,87-2,00 (m, 4H), 1,75-1,80 (m, 4H).

5 Exemplo 9

Cloridrato de N-{2-flúor-4-[1-flúor-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]benzil}-pirrolidina.

Carregou-se um frasco de fundo redondo de 3 gargalos e de 2 L, equipado com barra de agitação magnética, termômetro, funil de adição e entrada para gás nitrogênio com o Exemplo 8, N-{2-flúor-4-[1-hidróxi-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]benzil}-pirrolidina (43,0 g, 0,124 mol) e 1 L de DCM anidro sob nitrogênio. Resfriou-se a mistura a -75°C com um banho de gelo seco/acetona, acrescentando-se em seguida gota a gota Deoxo-Fluor (Aldrich, 33,0 g, 27,5 mL, 0,149 mol). Aqueceu-se a mistura até 0°C e agitou-se durante 30 minutos à esta temperatura. Extinguiu-se então a mistura com 350 mL de solução saturada de Na₂CO₃, e extraiu-se com DCM (3 x 300 mL). Secou-se o extrato sobre Na₂SO₄ e fez-se evaporar. Purificou-se o óleo bruto resultante por coluna (gel de sílica, éter 60%, hexano 30%, MeOH 5%, Et₃N 5%, R_f = 0,37 em éter 60%, hexano 30%, MeOH 5%, NH₄OH 5%), obtendo-se 29,0 g (67%) do composto título.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39 (t, J = 7,64 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,40-3,61 (m, 5H), 2,66-3,00 (m, 4H), 2,50-2,55 (m, 4H), 1,80-2,00 (m, 4H), 1,75- 1,80 (m, 4H).

Dissolveu-se a base livre do produto (29,0 g) em

500 mL de éter, acrescentando-se, então, 83 mL de HCl a 2M/éter gota a gota, agitou-se durante 30 min, filtrou-se e secou-se a vácuo, obtendo-se 32,5 g de cloridrato de sal (RMN: contém aproximadamente 4,5% de isômero cis). Dissolveu-se então este material em 200 mL de água, basificou-se com NaOH to pH 10, extraiu-se com DCM (3 x 300 mL), fez-se evaporar e novamente purificou-se por coluna, obtendo-se 25,0 g de produto de base livre (RMN: contém aproximadamente 3,5% de isômero cis). Em seguida converteram-se estes 25 g de base livre em sal HCl conforme acima. O sal HCl foi recristalizado dissolvendo-se em 250 mL de EtOAc/50 mL de MeOH a 60°C, resfriando-se até a temperatura ambiente, e agitando-se durante 2 horas. Coletou-se o precipitado por filtração e secou-se, obtendo-se 8,0 g da primeira coleta (RMN: contém aproximadamente 3% de isômero cis). O licor mãe restante foi concentrado a vácuo até 100 mL, sendo então acrescentados 100 mL de EtOAc e agitando-se durante 30 min. Filtrou-se o precipitado, combinou-se com a primeira coleta e secou-se a vácuo durante 2 dias, obtendo-se 18,86 g de sal HCl (RMN:-contém aproximadamente 3% de isômero cis). (LC/EM (M+H): 349,5.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 12,66 (br, s, 1H), 7,97 (t, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 5,25$ Hz, 2H), 3,55-3,70 (m, 3H), 3,45-3,55 (m, 4H), 2,70-3,05 (m, 6H), 2,20-2,30 (m, 2H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 4H).

Intermediário 10

1-(4-Bromo-2-cloro-5-fluorbenzoil)pirrolidina.

A uma solução agitada de ácido 4-bromo-2-cloro-5-fluorbenzóico (50 g, 0,25 mol) em 200 mL de EtOAc a 0°C (banho de gelo/água) acrescentou-se trietil amina (237 mL, 0,50 mol), pirrolidina (41,2 mL, 0,5 mol), acrescentando-se então
5 2,4,6- tripropil -1,3,5,2,4,6- trioxa -trifosforinano-2,4,6- trióxido (CAS # 68957-94-8) (237 mL, 0,37 mol, 50% em peso, EtOAc). Depois de 1 hora, extinguiu-se a reação com uma solução saturada de NaHCO₃, e extraiu-se com EtOAc, e CH₂Cl₂, Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, fil-
10 traram-se e concentraram-se. Procedeu-se à purificação deste material por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna BiotageTM de 75 L, eluindo-se com um gradiente de EtOAc a 2%-50%/hexanos. As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas, obtendo-se o composto título (52
15 g, rendimento de 68%) em forma de um sólido branco: R_f = 0,23 (EtOAc a 40%/hexanos); LRMS m/z Calculado para C₁₁H₁₀BrClFNO, 306,6, encontrado, 306, 308, 310 (M+1) APCI; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,54 (apt t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,13 (apt
20 t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,92-1,83 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 164,5, 158,1 (d, J_{C-F} = 249,5 Hz), 138,2, 134,3, 126,0, 115,5 (d, J_{C-F} = 25,5 Hz), 110,3 (d, J_{C-F} = 22,5 Hz), 47,0, 45,8, 26,0, 24,6.

Intermediário 11

25 1-(4-Bromo-2-cloro-5-fluorbenzil)pirrolidina.

Ao Intermediário 10, 1-(4-bromo-2-cloro-5-fluorbenzoil)pirrolidina (48,0 g, 156,5 mmol) em THF (200 mL) à temperatura ambiente acrescentou-se lentamente uma solução

de complexo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (400 mL, 400 mmol, a 1M de THF). Aqueceu-se a reação resultante até 65°C (banho de óleo) durante 16 horas, e resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e extinguiu-se lentamente com MeOH (adição gota a gota). Aqueceu-se a mistura de reação até refluxo durante 2 horas, resfriou-se até a temperatura ambiente, e concentrou-se a pressão reduzida. Absorveu-se este material em EtOAc e extinguiu-se ainda lentamente com HCl a 6N, neutralizando-se em seguida com solução aquosa de NaOH (15%). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa de volta com EtOAc. Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO_4 , filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Obteve-se a purificação deste material por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna Biotage™ de 75 L, eluindo-se com um gradiente de MeOH a 5%, 10%/CH₂Cl₂. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se, obtendo-se o composto título (43 g, rendimento de 94%) em forma de um óleo amarelo claro: $R_f = 0,6$ (MeOH a 10%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₁₁H₁₂BrClFN, 292,6, encontrado, 292 294, 296 (M+1) APCI;

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,59-2,55 (m, 4H), 1,82-1,79 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 158,3 (d, J_{C-F} = 247,2 Hz), 139,3, 133,3, 128,9, 117,8 (d, J_{C-F} = 24,9 Hz), 107,3 (d, J_{C-F} = 22,6 Hz), 56,7, 54,4, 23,9.

25 Exemplo 10

Isobutil-amida do ácido 3- (5- cloro -2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Ao Intermediário 11, 1-(4-bromo-2-cloro-5-fluor-

benzil)pirrolidina (4,0 g, 13,7 mmol) em THF (34 mL) a -78°C (banho de acetona/gelo seco) acrescentou-se uma solução de nBuLi (5,5 mL, 13,7 mmol, a 2,5M em THF). Depois de 15 minutos, acrescentou-se uma solução pré-resfriada (-78°C) de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (0,78 g, 6,8 mmol, em 5 mL de THF) por meio de cânula. Deixou-se a reação se aquecer lentamente até a temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois de aproximadamente 16 horas, acrescentou-se isobutilamina (1,4 mL, 13,7 mmol), acrescentando-se, em seguida, 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxa-trifosforinano-2,4,6-trióxido (solução a 50% em EtOAc, 6,6 mL, 10,2 mmol). Depois de 1 hora, diluiu-se a reação com EtOAc e extinguiu-se em seguida com NaOH a 1N. Separaram-se as fases e extraiu-se de volta a fase aquosa com EtOAc. Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO_4 , filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Obteve-se a purificação deste material por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 120 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ com 0,1% de NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se, obtendo-se o composto título (400 mg, rendimento de 15%) em forma de uma espuma amarela: $R_f = 0,23$ (MeOH a 10%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₈ClFN₂O₂, 382,9, encontrado, 383, 385 (M+H) APCI; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,25-6,22 (bm, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,09-2,84 (m, 5H), 2,57 (apt bs, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 5H); 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 177,5, 159,5 (d, J_{C-F} = 247,2), 138,3, 132,1, 128,2, 117,9 (d, J_{C-F} = 24,7 Hz), 73,2, 56,5, 54,3,

47,4, 40,1, 34,6, 28,7, 23,8, 20,3.

Exemplo 11

Isobutil-amida do ácido 3- (5- cloro-2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

5 A 3 mL de CH₂Cl₂ a -78°C (banho de acetona/gelo seco) acrescentou-se BAST (251 µL, 1,4 mmol), e em seguida uma solução do Exemplo 10, isobutil-amida do ácido 3-(5-cloro-2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (350 mg, a 0,91 mmol em 2 mL de CH₂Cl₂). Depois
10 de 1 hora, extinguiu-se a reação com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e diluiu-se então com EtOAc. Separaram-se as fases e extraiu-se de volta a fase aquosa com EtOAc. Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Obteve-se
15 a purificação deste material por cromatografia flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂. As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas, obtendo-se o composto título em forma de uma mistura de isômeros (223 mg, rendimento de 63%) em forma de
20 um óleo amarelo: R_f = 0,45 (MeOH a 10%/CH₂Cl₂); Preparou-se o sal mono HCl por dissolução do composto título em EtOAc e acrescentando-se uma solução de HCl a 2N em éter (1,2 eq). Agitou-se o sólido resultante durante 2 horas, filtrando-se em seguida e secando-se a pressão reduzida, obtendo-se o sal
25 HCl do composto título em forma de um sólido amarelo: LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₇ClF₂N₂O, 384,9, encontrado, 386, 388 (M+H) APCI: ¹H RMN mistura de isômeros, isômero principal de pico de diagnosticos (300 MHz, CD₃OD): δ 7,62 (dd, J = 7,0,

1,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,59-3,47 (m, 2H), 3,43 (apt pent, J = 7,3 Hz, 1H), 3,31-3,02 (m) sob MeOH, 3,01-2,77 (m, 6H), 2,24-2,20 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 1H), 0,89 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

5 Exemplo 12

Etilamida do ácido 3- (3- flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se n-butil lítio (a 2,5M/hexanos, 251 mL, 0,628 mol) gota a gota durante 30 minutos a uma solução a -78°C de 1-(4-bromo-2-fluorbenzil)pirrolidina (162,0 g, 0,63 mol) em THF (1,8 L). Depois de se ter agitado a -78°C durante 2 horas, transferiu-se por cânula uma solução a -78°C de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (35,8g, 0,31 mol) em THF (400 mL) durante 25 minutos para dentro da mistura de reação. Aqueceu-se lentamente a solução resultante cor de laranja escuro até a temperatura ambiente durante 16 horas. LC/EM da mistura mostrou o ácido intermediário 294,2 (M+H). Acrescentou-se etilamina (a 2M em THF, 315 mL, 0,630 mol) e T₃P (a 50% em peso em EtOAc, 224 mL, 0,376 mol) juntamente com 200 mL de THF de enxágüe. Depois de se ter agitado durante 1 hora à temperatura ambiente, acrescentou-se NaHCO₃ (1000 mL) e em seguida água (~500 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com EtOAc (2 X 500 mL). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura e secaram-se sobre MgSO₄. A concentração resultou em 161,8 g de óleo cor de laranja que foi dividido em duas porções e purificado por cromatografia flash sobre SiO₂ (colunas de 4" x 5,5" (10,16 cm x 13,97 cm) preenchidas com EtOAc). Enxaguou-se cada co-

luna com 3 L de EtOAc para remover o material com R_f mais alto, e em seguida se obteve o grosso do produto desejado por eluição e com 3 L de MeOH a 25%/EtOAc. A concentração das frações contendo o produto provenientes das duas colunas resultou em 48,8 g (rendimento de 49%) de etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico em forma de um óleo de cor laranja claro espesso que se cristalizou lentamente em um sólido ceroso depois da evacuação: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,35 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 5,67 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 3,66 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H) 3,37-3,30 (m 2H), 2,84-2,70 (m, 3H), 2,53-2,44 (m, 6H), 1,83-1,70 (m, água de sobreposição, 4H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LRMS m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 320,4, encontrado, 321,3(M+H) APCI.

Exemplo 13

Etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Ao Exemplo 12, etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano carboxílico (17 g, 53,1 mmol) em 200 mL de DCE à temperatura ambiente acrescentou-se TFA (80,7 mL, 1,1 mol) e aqueceu-se então a reação até 80°C (banho de óleo). Depois de 15 horas, concentrou-se a reação até aproximadamente 45 g e usou-se sem outra purificação. Diluiu-se o sal de TFA bruto proveniente da reação acima com EtOH (500 mL), colocou-se em uma garrafa de Parr, purgou-se com N_2 , e acrescentou-se então Pd a 10%/carbono (2,5 g, 14% em peso). A mistura de reação resultante

foi hidrogenada com H₂ (45 psi (310,26 kPa)) à temperatura ambiente. Depois de 1,5 hora purgou-se a reação com N₂, filtrando-se através de Celite™ e concentrando-se a pressão reduzida. Diluiu-se o óleo resultante com EtOAc e extinguiu-se então lentamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Separaram-se as fases e extraiu-se de volta a fase aquosa com EtOAc. Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Obteve-se a purificação deste material por recristalização.

5

10 Absorveu-se o composto título bruto em uma quantidade mínima de EtOAc quente e deixou-se esfriar até aproximadamente 0°C (refrigerador). Filtrou-se o sólido, secou-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (4 g, rendimento de 24%) em forma de um sólido branco: R_f = 0,21 (MeOH a

15 10%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₁₈H₂₅FN₂O, 304,4, encontrado, 305,3; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (apt t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 5,36 (bs, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,42-3,26 (m, 3H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 6H), 2,42-2,33 (m,

20 2H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H); estrutura confirmada por cristalografia de raios x e foi determinada como sendo cis.

Exemplo 14

Etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-

25 1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se n-butil lítio (a 2,5M/hexanos, 140 mL, 0,350 mol), fazendo-se descer pelas paredes do frasco de reação, durante 25 minutos, a uma solução a -78°C do Inter-

mediário 8, 1-(4-bromo-2-fluorbenzil)pirrolidina (90,0 g, 0,349 mol) em THF (1 L). Depois de se agitar a -78°C durante 2,5 horas, transferiu-se por cânula uma solução a -78°C de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (19,9 g, 174,5 mmol) em THF (200 mL) durante 15 minutos para a mistura de reação. Aqueceu-se a solução cor de laranja escuro lentamente até a temperatura ambiente durante 16 horas. LC/EM da mistura mostrou o ácido intermediário 294,2 (M+H). Acrescentou-se etilmetilamina (30 mL, 0,349 mol) e T₃P (50% em peso em EtOAc, 125 mL, 0,210 mol) com 200 mL de enxágüe de THF. Depois de se ter agitado durante 1,5 hora à temperatura ambiente, acrescentou-se solução saturada de NaHCO₃ (500 mL), acrescentando-se em seguida água (500 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com EtOAc (700 mL). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura e secaram-se sobre MgSO₄. A concentração produziu 89,0 g de um óleo cor de laranja que foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂ (coluna de 4" x 7" (10,16 cm x cm) preenchida com EtOAc). Lavou-se a coluna com 4 L de EtOAc para se remover o material com R_f mais alto, obtendo-se então o grosso do produto desejado por eluição com 4 L de MeOH a 25%/EtOAc. A concentração das frações contendo o produto resultaram em 35,15g (60%) do composto título, etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1- ilmetil-fenil) -3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico em forma de um óleo cor de laranja claro espesso que se cristalizou lentamente em um sólido ceroso depois da evacuação: RMN (CDCl₃) - mistura a ~1:1 de rotâmeros, δ 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23- 7,15 (m, 2H), 5,08 e 4,84 (sin-

glete amplo, 1H total), 3,65 (s, 2H), 3,45 e 3,30 (quartetos, $J = 7,2$ Hz, 2H total), 3,21-3,10 (m, 1H), 2,97 e 2,95 (singlete, 3H total), 2,84-2,77 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 6H), 1,79-1,72 (m, 4H), 1,18-1,04 (m, 3H).

5 Intermediário 12

Sal trifluoracetato de N-etil-3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-metilciclobut-2-enocarboxamida

 Dissolveu-se etil-metil-amida do ácido 3-(3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico
10 (Exemplo 14, 35,15g, 105,1 mmol) em uma mistura de 1,2-dicloroetano (1 L) e ácido trifluoracético (150 mL) e fez-se refluir durante 16 horas. A solução marrom escuro resultante foi resfriada e concentrada, obtendo-se um óleo marrom (94,46) do composto título bruto, sal trifluoracetato de N-etil-3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-metilciclobut-
15 2-enocarboxamida, com TFA residual, e que foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Exemplo 15

Etil-metil amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.
20

 Enxaguou-se o recipiente de hidrogenação com etanol, purgou-se com nitrogênio e carregou-se com 50 mL de etanol, paládio a 10% sobre carbono (10 g) e uma solução de intermediário 12 bruto, sal trifluoracetato N-etil-3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-metilciclobut-2-enocarboxamida (182,0 g) em etanol (1,5 L). Agitou-se esta
25 mistura então sob hidrogênio (~45 psi (310,26 kPa)) à temperatura ambiente durante 1,5 hora, filtrou-se através de um

chumaço de terra diatomácea de 2" (5,08 cm) e enxaguou-se com etanol (500 mL). Concentrou-se o filtrado, obtendo-se um óleo cor de laranja que foi dissolvido em EtOAc (500 mL) e lavado com uma solução de K_2CO_3 (60 g) em água (400 mL), sendo então lavado com salmoura (200 mL), secado sobre $MgSO_4$ e concentrado, obtendo-se 66,26 g de um óleo cor de laranja. Purificou-se este material por cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica de 4" X 5,5" (10,16 cm x 13,97 cm) (preenchida com CH_2Cl_2), enxaguando-se primeiro com 2,5 L de CH_2Cl_2 , eluindo-se em seguida com 3 L de MeOH a 5%/ CH_2Cl_2 . As frações contendo o produto limpo foram concentradas, obtendo-se 41,75g (58%) do composto título com um grau de pureza >95%. A concentração das frações menos puras resultou em outros 9,98g of material com um grau de pureza de 85-90%: $R_f = 0,17$ (MeOH a 20%/EtOAc); RMN 1H ($CDCl_3$) mistura a ~1:1 de rotâmeros, δ 7,28-7,24 (m parcialmente obscurecido por $CHCl_3$, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 3,62 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 3,42-3,14 (multipletos sobrepostos, 4H), 2,92 e 2,89 (singletos, 3H total), 2,58-2,35 (m, 8H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,14 e 1,08 (tripletos, $J = 7,2$ Hz, 3H total).

Dissolveu-se o material mais limpo (41,75g, 131,11 mmol) em EtOAc (1 L) e acrescentou-se HCl a 2N/éter dietílico (80 mL, 160 mmol) durante 1 minuto com agitação vigorosa. Depois de 30 min, coletou-se um precipitado colorido de laranja claro, enxaguou-se com EtOAc e secou-se sob uma purga de nitrogênio, obtendo-se o sal HCl correspondente (36,15 g). Combinou-se este material com outros lotes (peso total de 39,72 g), e dissolveu-se em uma mistura de MeOH (30 mL) e

EtOAc (50 mL) com leve aquecimento. Em seguida acrescentou-se gota a gota EtOAc (550 mL) durante ~15 minutos à mistura em agitação. Depois de se agitar durante outros 15 minutos à temperatura ambiente, filtraram-se os sólidos, enxaguaram-se com 200 mL de EtOAc e secaram-se sob nitrogênio, obtendo-se 32,98 g do sal cloridrato do composto título em forma de um sólido cristalino branco: pf 196-196,5°C; ¹H RMN (CDCl₃) - 1:1 mistura de rotâmeros, δ 12,69 (br s, 1H), 7,79 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,20 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,91 e 2,88 (singletos, 3H total), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,14 e 1,07 (tripletos, J = 7,1 Hz, 3H total); ¹³C RMN (CDCl₃) δ (mistura de rotâmeros) 173,29, 162,70, 160,24, 150,57, 150,49, 133,62, 133,59, 123,99, 123,97, 114,44, 114,30, 113,98, 113,77, 52,62, 49,92, 49,90, 44,07, 42,65, 35,33, 34,25, 33,45, 32,77, 32,40, 23,21, 14,07, 12,44; LRMS m/z Calculado para C₁₉H₂₇FN₂O, 318,4, encontrado, 319,4 (M+H) APCI; Anal. Calculado para C₁₉H₂₇FN₂O-HCl: C 64,30, H 7,95, N 7,89, Encontrado C 64,36, H 8,02, N 7,97

Exemplo 16

Etilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico

Acrescentou-se uma solução de Exemplo 12, etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxiciclobutano-carboxílico (48,7g, 152,0 mmol) em CH₂Cl₂ (450 mL) durante 50 minutos descendo pelas paredes do frasco de reação a uma solução -78°C de trifluoreto de bis(2-

metoxietil)amino-enxofre (42,0 mL, 227,8 mmol) em CH₂Cl₂ (375 mL). Depois de se ter agitado durante 2,5 horas a -78°C, removeu-se o banho de resfriamento e agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente. Cuidadosamente
5 acrescentou-se uma solução aquosa de NaHCO₃ com agitação porção a porção até se extinguir toda a espuma. Acrescentou-se então K₂CO₃ sólido para se assegurar que o pH era >8. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com duas porções adicionais de 100 mL de CH₂Cl₂. Combinaram-se as fases,
10 secaram-se sobre MgSO₄ e concentraram-se, obtendo-se um óleo laranja-marrom escuro (50,2g). Concentrou-se este material bruto sobre 100 g de gel de sílica e purificou-se então por cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica de 4" x 6" (10,16 cm x cm) preenchida com EtOAc. Eluiu-se a coluna
15 com 3L cada de EtOAc e de MeOH a 10%/EtOAc. Concentraram-se as frações mais limpas, obtendo-se 20,82 g do composto título em forma de um sólido tingido de laranja que foi mostrado por GC/EM como sendo 94% puro, contendo ~6% do isômero trans correspondente. A repurificação deste lote e as frações me-
20 nos puras foram obtidas ou repetindo-se a cromatografia por coluna com MeOH/EtOAc ou por cromatografia sobre uma coluna Chiralcel OD (10 cm x 50 cm), usando-se heptano:álcool isopropílico a 93:7 com uma taxa de fluxo de 460 mL/minuto. Estes materiais re-cromatografados foram então triturados com
25 éter etílico a 10%/hexanos (~8 mL/grama), obtendo-se 28,21 g (58%) do composto título com um grau de pureza de 95+%; R_f = 0,23 (MeOH a 20%/EtOAc); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 10,8, 1,6

Hz, 1H), 5,43 (br s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,33-3,18 (m, 3H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 4H), 1,81-1,70 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

O sal cloridrato do composto título foi preparado acrescentando-se 53 mL de HCl a 2N/éter etílico a uma solução agitada de base livre em 650 mL de EtOAc. Depois de se ter agitado durante ~2 horas, o precipitado branco foi coletado, lavado com EtOAc e secado sob uma corrente de nitrogênio: pf 196,5-197,5° ¹H RMN (MeOH-d₄) δ 7,60 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,37 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,24-3,17 (m, 4H), 2,86-2,67 (m, 4H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 173,6, 161,3 (d, J_{C-F} = 248,0 Hz), 147,1 (dd, J_{C-F} = 24,0, 7,7 Hz), 134,0 (d, J_{C-F} = 2,3 Hz), 121,9 (dd, J_{C-F} = 8,3, 2,7 Hz), 116,4 (d, J_{C-F} = 13,2 Hz), 112,6 (dd, J_{C-F} = 24,1, 8,8 Hz), 96,7 (d, J_{C-F} = 197,3 Hz), 52,83, 49,9 (d, J_{C-F} = 3,0 Hz), 38,8 (d, J_{C-F} = 24,8 Hz), 34,8, 32,9, 23,3, 15,0; Anal. Calculado para C₁₈H₂₄F₂N₂O·HCl: C 60,25, H 7,02, N 7,81, Encontrado C 60,15, H 7,32, N 7,60,

Intermediário 13

1-(4-bromo-3,5-difluorbenzil)pirrolidina.

Agitou-se aldeído 3,5-difluorbenzóico (2,0 mL, 18,24 mmol), pirrolidina (1,8 mL, 21,56 mmol), e triacetóxi-boridreto de sódio (5,8g, 27,4 mmol) em THF (50 mL) durante 16 horas à temperatura ambiente. Acrescentou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) e depois de se ter agitado durante 30 minutos, acrescentou-se EtOAc (50 mL). Separou-se a fase orgânica e lavou-se com salmoura, secou-se sobre Mg-

SO₄ e concentrou-se, obtendo-se 2,65 g (74%) de 1-(3,5-difluorbenzil)pirrolidina em forma de um óleo ligeiramente turvo:

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,88- 6,83 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, 4H), 1,80-1,77 (m, 4H).

Intermediário 14

3- [2,6- Diflúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-N-metilciclobutano-carboxamida.

Acrescentou-se 2,2,6,6-tetrametil piperidina (1,86 mL, 11,0 mmol) a uma solução de n-butil-lítio a -78°C (a 2,5M em hexanos, 4,4 mL, 11,0 mmol) em hexanos (12 mL) e THF (25 mL). Agitou-se a mistura resultante durante 10 minutos acrescentando-se então o intermediário 13, 1-(3,5-difluorbenzil)pirrolidina (2,17 g, 11,0 mmol) em 3 mL de THF fazendo-se descer pelas paredes do frasco durante 1 minuto. Depois de se ter agitado durante 2,5 horas, uma solução a -78°C do ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (0,63g, 5,5 mmol) em THF (10 mL) foi transferida por cânula para a mistura de reação. Deixou-se esta mistura se aquecer lentamente até a temperatura ambiente e agitou-se durante 16 horas. Acrescentou-se então metilamina (a 2,0M em THF, 5,5 mL, 11,0 mmol) e T₃P (a 50% em peso em EtOAc, 3,9 mL, 6,55 mmol). Depois de se ter agitado durante 2 horas, acrescentou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraiu-se a mistura em EtOAc, secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se, obtendo-se um óleo marrom. Cromatografia flash sobre gel de sílica, usando-se primeiro MeOH a 3% e em seguida 15%/CH₂Cl₂, resultou em 99 mg (5,5%) do composto título, 3-(2,6-diflúor-4-(pirrolidin-

1-ilmetil)fenil)-3-hidróxi-N-metilciclobutano-carboxamida em forma de um sólido branco ceroso: $R_f = 0,036$ (CH_2Cl_2); ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,84-6,78 (m, 2H), 6,25-6,20 (br m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,58-, 2,54 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, 4H), 1,77-1,73 (m, 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 222,6, 178,5, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 240,5$ Hz), 142,2, 111,9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 25,6, 6,8$ Hz), 73,0, 59,7, 54,2, 40,8, 37,0, 26,8, 23,7.

Exemplo 17

10 Metilamida do ácido 3-(2,6-diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se trifluoreto de bis(2-metoxietil) amino enxofre (0,070 mL, 0,380 mmol) a uma solução a 0°C do intermediário 14, 3-(2,6-diflúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil) fenil) -3-hidróxi-N- metilciclobutano -carboxamida (0,099 g, 0,305 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) e deixou-se a mistura resultante se aquecer até a temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas. Ver-teu-se a reação em solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraiu-se com CH_2Cl_2 (2 X 15 mL), secou-se sobre 20 MgSO_4 e concentrou-se, obtendo-se 92 mg de um óleo amarelo claro: $R_f = 0,21$ (20% MeOH/EtOAc). A cromatografia flash sobre gel de sílica, usando-se EtOAc e em seguida MeOH a 5% e 10%/EtOAc para a eluição, resultou em 66 mg (rendimento de 67%) do composto título: LRMS m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 25 326,4, encontrado, 327,4 (M+H), 307,4 (M+H-HF) APCI; ^1H RMN (CDCl_3) δ 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,42 (br s, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,32 (p, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,06-2,78 (m, 7H), 2,50 (br s, 4H), 1,79 (br s, 4H).

Intermediário 15

Ácido 3-[3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se n-butil lítio (a 2,5M/hexanos, 78
5 mL, 0,195 mol), fazendo-se descer pelas paredes do frasco de
reação durante 5 minutos, a uma solução a -78°C de 1-(4-
bromo-2-fluorbenzil)pirrolidina (50,0 g, 0,194 mol) em THF
(500 mL). Depois de se agitar a -78°C durante 1 hora, trans-
feriu-se por cânula uma solução a -78°C de ácido 3-
10 oxociclobutano-carboxílico (11,0 g, 96,4 mmol) em THF (150
mL) durante 10 minutos para a mistura de reação. Aqueceu-seu
lentamente a solução cor de laranja escuro resultante até a
temperatura ambiente durante 16 horas. LC/EM da mistura mos-
trou o composto título 294,2 (M+H). Usou-se este material em
15 forma de uma solução bruta sem elaboração, considerando-se
uma concentração de ~ 0,12 M do composto título.

Exemplo 18

Metilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

20 Combinou-se uma solução do intermediário 15, ácido
3-[3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-hidróxi-ciclobutano-
carboxílico (160 mL, 19,3 mmol), em solução a 0,12M em THF,
com metilamina (2,0M em THF, 20 mL, 40 mmol) e T₃P (a 50% em
peso em EtOAc, 13,8 mL, 23,2 mmol) e agitou-se à temperatura
25 ambiente durante 20 horas. A mistura foi basificada com so-
lução aquosa saturada de NaHCO₃ e acrescentou-se EtOAc (50
mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa nova-
mente com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas

com salmoura, secaram-se sobre MgSO_4 e concentraram-se, obtendo-se um óleo cor de laranja (8,6g). A cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica de 2" X 4" (5,08 cm x 10,16 cm), enxaguando-se primeiro com EtOAc (1 L) e MeOH a 10%/EtOAc (500 mL) para se remover as impurezas com R_f mais alto, eluindo-se em seguida com outros 500 mL de MeOH a 10%/EtOAc e 500 mL de MeOH a 20%/EtOAc, resultou em 3,14g (53%) do composto título em forma de um óleo espesso cor de laranja que se solidificou lentamente em um sólido ceroso:

10 $R_f = 0,30$, MeOH a 20%/EtOAc; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21-71,3 (m, 2H), 5,73 (br s, 1H), 3,66 (d, J H-F = 1,2 Hz, 2H), 2,86 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 6H), 1,79-1,60 (m sobrepondo-se a água, 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 177,5, 161,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 246,2$ Hz), 15
147,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,1$ Hz), 131,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 4,9$ Hz), 124,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 15,0$ Hz), 120,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz), 112,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 23,3$ Hz), 74,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 1,9$ Hz), 54,04, 52,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 1,5$ Hz), 41,2, 32,9, 26,8, 23,6; LRMS m/z Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$, 306,4, encontrado, 307,4 (M+H) APCI.

20

Exemplo 19

Dimetilamida do ácido 3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

25

Combinou-se uma solução do intermediário 15, ácido 3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (160 mL, 19,3 mmol) a 0,12M em THF com dimetilamina (2,0M em THF, 20 mL, 40 mmol) e T_3P (50% em peso in EtOAc, 13,8 mL, 23,2 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 20 horas. Basificou-se a mistura com solução satura-

da aquosa de NaHCO_3 e acrescentou-se EtOAc (50 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa novamente com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre MgSO_4 e concentraram-se, obtendo-se um óleo cor de laranja (8,6 g). A cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica de 2" X 4" (5,08 cm x 10,16 cm) enxaguando-se primeiro com EtOAc (IL) e MeOH a 10%/EtOAc (500 mL) para remover impurezas de R_f mais alto, eluindo-se em seguida com outros 500 mL de MeOH a 10%/EtOAc e 500 mL de MeOH a 20%/EtOAc, resultou em 3,58 g (58%) do composto título em forma de um óleo cor de laranja espesso que se solidificou lentamente em um sólido ceroso: $R_f = 0,17$ (MeOH a 20%/EtOAc); ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,36 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,21-3,12 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 6H), 1,80-1,74 (m sobrepondo-se a água, 4H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 175,8, 161,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 246,2$ Hz), 147,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,1$ Hz), 131,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 4,5$ Hz), 124,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 15$ Hz), 120,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz), 112,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 23,3$ Hz), 73,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 1,1$ Hz), 54,03, 52,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 1,1$ Hz), 41,1, 37,4, 36,2, 28,5, 23,6; LRMS m/z Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_2$, 320,4, encontrado, 321,4 (M+H) APCI.

Exemplo 20

Isobutilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Combinou-se uma solução em THF a ~0,12M do intermediário 15 bruto, ácido 3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (160 mL, 19,3 mmol)

com isobutilamina (3,8 mL, 38,2 mmol) e T₃P (a 50% em peso em EtOAc, 13,8 mL, 23,2 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura foi basificada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e acrescentou-se EtOAc (50 mL). Separaram-se as fases e novamente extraiu-se a fase aquosa com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre MgSO₄ e concentraram-se, obtendo-se um óleo cor de laranja. A cromatografia flash em uma coluna de gel de sílica de 2" X 4" (5,08 cm x 10,16 cm), enxaguando-se primeiro com EtOAc (1 L) e MeOH a 10%/EtOAc (500 mL) para se remover as impurezas de R_f mais alto e eluindo-se em seguida com outros 500 mL de MeOH a 10%/EtOAc e 500 mL MeOH a 20%/EtOAc resultou em 4,22 g (63%) do composto título em forma de um sólido ceroso cor de laranja: R_f = 0,3 (MeOH a 30%/EtOAc); ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,84 (br s, 1H), 3,66 (d, J H-F = 1,3 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84-2,76 (m, 3H), 2,55-2,45 (m, 6H), 1,81-1,72 (m, 4H), 0,91-0,87 (d @ 0,90 (J = 6,6 Hz, 6H) sobrepondo-se m (1H)); LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₉FN₂O₂, 348,5, encontrado, 349,4 (M+H) APCI.

Exemplo 21

Dietilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se trifluoreto de bis(2-metoxietil) amino-enxofre (0,29 mL, 1,57 mmol) a uma solução a 0°C do Exemplo 18, metilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil -fenil) -3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (0,40 g, 1,31 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL). Aqueceu-se esta mistura lenta-

mente até a temperatura ambiente e agitou-se durante 18 horas, vertendo-se então em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. Separou-se a fase orgânica, secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se, obtendo-se um óleo cor de laranja (0,40 g). A

5 cromatografia flash em uma coluna de gel de sílica de 1,5" X 2" (3,81 cm x 5,08 cm) enxaguando-se primeiro com 200 mL cada de EtOAc, e MeOH a 5% e 2%/EtOAc para se remover impurezas de R_f mais alto, eluindo-se em seguida com 400 mL of MeOH a 10%/EtOAc e 200 mL MeOH a 20%/EtOAc resultou em 0,244g

10 (61%) do composto título em forma de um óleo cor de laranja: R_f = 0,11 (MeOH a 20%/EtOAc).

Preparou-se o sal HCl do composto título em EtOAc com 1,5 equivalente de HCl a 2N/éter etílico. Coletou-se o sólido branco higroscópico e secou-se sob nitrogênio:

15 ¹H RMN (MeOH-d₄) δ 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,37 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,87-2,67 (s @ 2,72 (3H) sobrepondo-se a um multiplete (4H)), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,02-1,97 (m, 2H); ¹³C RMN (MeOH-d₄) δ 175,6, 161,5 (d, J_{C-F} =

20 248,8 Hz), 147,4 (dd, J_{C-F} = 24,1, 7,1), 133,1 (d, J_{C-F} = 2,6 Hz), 121,4 (d, J_{C-F} = 4,9 Hz), 117,6 (d, J_{C-F} = 15,8 Hz), 112,4 (dd, J_{C-F} = 23,3, 8,9 Hz), 96,4 (d, J_{C,F} = 195,4 Hz), 54,0, 51,0, 38,3 (d, J_{C-F} = 25,2 Hz), 32,2, 25,3, 22,7; LRMS m/z Calculado para C₁₇H₂₂F₂N₂O, 308,4, encontrado, 309,4 (M+H) AP-

25 CI.

Exemplo 22

Dimetilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se uma solução de exemplo 19, dimetilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi -ciclobutano-carboxílico (0,40 g, 1,25 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL) a uma solução a -78°C de trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoenxofre (0,28 mL, 1,52 mmol) em CH₂Cl₂ (4 mL). Depois de 1 hora, acrescentou-se outra porção de trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoenxofre (0,050 mL) e agitou-se a solução durante outros 15 minutos sendo então acrescentada uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 16 horas. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂, Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e concentraram-se, obtendo-se 296 mg de um óleo cor de laranja claro. A cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica de 1,5" X 1,5" (3,81 cm x 3,81 cm) enxaguando-se primeiro com 200 mL EtOAc para se remover impurezas de R_f mais alto, eluindo-se em seguida com 200 mL de MeOH a 20%/EtOAc resultou em 0,244 g (61%) do composto título em forma de um óleo amarelo claro: R_f = 0,10 (MeOH a 20%/EtOAc). Preparou-se o sal HCl do composto título em EtOAc com 1,5 equivalente de HCl a 2N/éter etílico, obtendo-se um sólido branco:

¹H RMN (MeOH-d₄) δ 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,75 (p, J = 8,7 Hz, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H); ¹³C RMN (MeOH-d₄) δ 174,2, 161,5 (d, J_{C-F} = 248,8 Hz), 147,4 (dd, J_{C-F} = 24,1, 7,5 Hz), 133,1 (d, J_{C-F} = 3,0 Hz), 121,3 (dd, J_{C-F} = 7,9, 3,2 Hz), 117,6 (d, J_{C-F}

= 15,4 Hz), 112,3 (dd, $J_{C-F} = 23,3, 9,0$ Hz), 95,9 (dd, $J_{C-F} = 197,3, 2,1$ Hz) 53,9, 50,7 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz), 38,1 (d, $J_{C-F} = 24,8$ Hz), 36,0, 34,8, 29,8, 22,6; LRMS m/z Calculado para $C_{18}H_{24}F_2N_2O$, 322,4, encontrado, 323,4 (MH-H) APCI.

5 Exemplo 23

Etil metil amida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se uma solução do Exemplo 14, etil-
metil-amida do ácido 3- (3- flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-
10 fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (0,40 g, 1,20 mmol)
em CH_2Cl_2 (4 mL) a uma solução a $-78^\circ C$ de trifluoreto de
bis(2-metoxietil)aminoenxofre (0,27 mL, 1,46 mmol) em CH_2Cl_2
(4 mL). Depois de 1 hora, acrescentou-se uma solução aquosa
15 saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) e agitou-se a mistura à tempera-
tura ambiente durante 16 horas. Separaram-se as fases e ex-
traíu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 ; Secaram-se as fases orgâni-
cas combinadas sobre $MgSO_4$ e concentraram-se, obtendo-se 296
mg de um óleo cor de laranja claro. A cromatografia flash
sobre uma coluna de gel de sílica de 1,5" X 1,5" (3,81 cm x
20 3,81 cm), enxaguando-se primeiro com 200 mL EtOAc para se
remover impurezas de R_f mais alto, e eluindo-se em seguida
com 200 mL cada de MeOH a 10% e a 20%/EtOAc resultou em
0,242g (61%) do composto título em forma de um óleo amarelo
claro: $R_f = 0,24$ (MeOH a 20%/EtOAc); LRMS m/z Calculado para
25 $C_{19}H_{26}F_2N_2O$, 336,4, encontrado, 337,4 (M+H), 317,4 (M+H-HF)
APCI.

Preparou-se o sal HCl do composto título em EtOAc
com 1,5 equivalente de HCl a 2N/éter etílico, obtendo-se um

sólido amarelo claro:

^1H RMN (MeOH- d_4) δ -1:1 mistura de rotâmeros, 7,58 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,49 (br s, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,21 (br s, 2H), 2,98 e 2,90 (singletos, 3H total), 2,86-2,74 (m, 4H), 2,23-1,90 (br m, 4H), 1,18 e 1,07 (tripletos, $J = 7,1$ Hz, 3H total); ^{13}C RMN (MeOH- d_4) δ (mistura de rotâmeros) 173,87, 173,65, 162,73, 160,26, 147,56, 147,49, 147,33, 147,25, 133,11, 133,08, 121,34, 121,31, 121,26, 121,23, 117,74, 117,59, 112,48, 112,39, 112,25, 112,16, 97,12, 96,89, 95,18, 94,93, 53,88, 50,75, 50,72, 44,12, 42,75, 38,55, 38,30, 38,19, 37,94, 33,66, 32,21, 29,97, 29,46, 22,62, 12,86, 11,25; LRMS m/z Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$, 336,4, encontrado, 337,4 (M+H) APCI.

15 Exemplo 24

Etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-metóxi-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se hidreto de sódio (60% em peso, 0,040 g, 1,00 mmol) a uma solução do Exemplo 14, etil-metil-amida do ácido 3-(3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (0,25 g, 0,748 mmol) em THF (5 mL).

Depois de se ter agitado durante 15 min, todo o desprendimento de gás cessou e acrescentou-se iodeto de metila (0,06 mL, 0,96 mmol). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 16 horas, extinguindo-se então com água e extraíndo-se em EtOAc. Lavou-se o extrato com salmoura, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se, obtendo-se o

composto título em forma de um óleo amarelo claro (0,13 g):
 $R_f = 0,16$ (MeOH a 20%/EtOAc); LRMS m/z Calculado para $C_{20}H_{29}FN_2O_2$, 348,5, encontrado, 349,4 (M+H) APCI.

Preparou-se o sal HCl do composto título em EtOAc
 5 com 1,5 equivalentes de HCl a 2N /éter etílico, obtendo-se um sólido branco:

1H RMN (MeOH- d_4) δ -1:1 mistura de rotâmeros, 7,67 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 11,2, 1,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,55 (br s, 2H), 3,42-3,18
 10 (multipletos se sobrepondeo com MeOH 4H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,94-2,90 (sobrepondo-se -OCH₃ singlete @2,94 e optométrico -NCH₃ singletos @ 2,94 e 2,90, 6H total), 2,67-2,54 (m, 4H), 2,18 (br s, 2H), 2,03 (br s, 2H), 1,13 e 1,08 (tripletos, J = 7,3 Hz, 3H total); ^{13}C RMN (MeOH- d_4) δ (mistura de rotâ-
 15 ros) 173,93, 173,84, 163,09, 160,61, 148,64, 148,57, 133,20, 133,18, 123,02, 117,39, 117,20, 114,13, 114,08, 113,91, 133,86, 76,72, 76,63, 53,88, 50,80, 50,77, 49,78, 43,97, 42,76, 36,58, 36,24, 33,64, 32,17, 27,87, 27,32, 22,67, 12,87, 11,28; LRMS m/z Calculado para $C_{20}H_{29}FN_2O_2$, 348,5, en-
 20 contrado, 349,4 (M+H) APCI.

Intermediário 16

3-(3-flúor-4-((pirrolidin-1-il) metil) fenil) -N-isobutil-ciclobut-2-enocarboxamida.

Fez-se refluir uma solução de Exemplo 20, isobu-
 25 til-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (3,7 Ig, 10,64 mmol) em ácido trifluoracético (20 mL) e 1,2-dicloroetano (120 mL) durante 21 horas e concentrou-se, obtendo-se 8,6 g do produ-

to bruto trifluoracetato de sal de 3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-N-isobutil-ciclobut-2-enocarboxamida e TFA residual em forma de um óleo escuro marrom-avermelhado. Sinais diagnósticos de RMN ^1H : ^1H RMN sinais: (CDCl_3) δ 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, parcialmente encoberto por CHCl_3 sinal, 1H), 7,09 (dd, $J = 10,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,77 (br s, 2H), 3,68 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 3,20-3,07 (m, 3h), 2,98 (br s, 2H), 2,83 (dd, $J = 13,3, 1,7$ Hz, 1H), 2,19-2,07 (m, 4H), 0,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H).

Exemplo 25

Isobutil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Dissolveu-se o intermediário bruto 16, 3-(3-flúor-4-((pirrolidin-1-il) metil)fenil)-N-isobutil-ciclobut-2-enocarboxamida preparado acima em EtOH (100 mL) e acrescentou-se a uma garrafa de hidrogenação contendo 10% de paládio sobre carbono reduzido a pasta em EtOH (~5 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente sob 45 psi (310,26 kPa) de hidrogênio durante 2 horas, filtrou-se através de terra diatomácea, enxaguando-se com EtOH e concentrou-se, obtendo-se um óleo cor de laranja. Dissolveu-se este óleo em EtOAc (150 mL) e lavou-se com uma solução aquosa de K_2CO_3 e salmoura, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se, obtendo-se 3,29 g de um sólido cor de laranja ceroso. A cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica de 2,5" X 4" (6,35 cm x 10,16 cm), eluindo-se com 1000 mL de EtOAc e 500 mL MeOH a 10%/EtOAc resultou em 1,90 g (54%) do composto título em

forma de um sólido tingido de amarelo: $R_f = 0,26$ (MeOH a 20%/EtOAc).

Preparou-se o sal HCl do composto título acrescentando-se ~ 1,2 eq. de HCl a 2N/éter etílico à base livre em
5 solução de EtOAc. O sólido cor de laranja claro, vítreo higroscópico tinha:

^1H RMN (MeOH- d_4) δ 7,49 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 3H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,09 (p, 8,7 Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,57-
10 2,50 (sym, mult, 2H), 2,31 (dq, $J = 9,7, 2,5$ Hz, 2H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,75 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 176,1, 161,64 (d, $J_{\text{C-F}} = 248,1$ Hz), 150,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,9$ Hz), 132,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz), 123,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,0$ Hz), 115,7 (d, $J_{\text{C-F}} =$
15 5,4 Hz), 113,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,8$ Hz), 53,73, 50,9, 50,8, 35,2, 34,9, 32,5, 28,4, 22,6, 19,3; LRMS m/z Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}$, 332,5, encontrado, 333,5 (M+H) APCI.

Exemplo 26

3-aza-biciclo(3.2.2)nonan-3-il(3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutil)metanona.
20

Combinou-se uma solução do intermediário bruto 15, ácido 3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~5,3 mmol, ~0,12M THF) em THF com 3-aza-biciclo[3,2,2]nonano (1,00 g, 7,99 mmol) e T₃P (a 50%
25 em peso em EtOAc, 3,8 mL, 6,38 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 30 minutos. Basificou-se a mistura com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , acrescentando-se então EtOAc (50 mL). Separaram-se as fases e extraiu-se a fase

aquosa novamente com EtOAc. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se sobre MgSO₄ e concentraram-se, obtendo-se um óleo cor de laranja espesso (1,86 g). A cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica de 2" X 5" (5,08 cm x 12,7 cm), enxaguando-se primeiro com EtOAc (500 mL), eluindo-se em seguida com 500 mL de MeOH a 35%/EtOAc resultou no composto título (0,59 g rendimento de 28%) em forma de um sólido amarelo ceroso: LRMS m/z Calculado para C₂₄H₃₃FN₂O₂, 400,5, encontrado, 401,1 (M+H) APCI; ¹HRMN (CDCl₃) δ 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 3,75 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,29 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 6H), 2,10-2,08 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,93-1,40 (m, 12H).

15

Exemplo 27

3-aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-il(3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)ciclobutil)metanona.

Fez-se refluir uma solução de exemplo 26, 3-aza-biciclo[3,2,2]nonan-3-il(3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutil)metanona (0,59 g, 1,48 mmol) em ácido trifluoracético (2,5 mL) e 1,2-dicloroetano (16 mL) durante 20 horas e concentrou-se, obtendo-se o produto bruto sal trifluoracetato de 3-aza-biciclo[3,2,2]nonan-3-il(3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)ciclobut-2-enil)metanona em forma de um óleo marrom arroxeadado escuro, contendo residual TFA. Dissolveu-se este material em EtOH (40 mL) e acrescentou-se a uma garrafa de hidrogenação contendo paládio a 10 % sobre carbono (93 mg) reduzido a pasta em EtOH (~3

mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente sob 48 psi (330,95 kPa) de hidrogênio durante 2 horas, filtrou-se através de terra diatomácea com um enxágüe com EtOH concentrou-se, obtendo-se um óleo cor de laranja. Dissolveu-se este óleo em EtOAc e lavou-se com soluções aquosa de K_2CO_3 e salmoura, secou-se sobre $MgSO_4$ e concentrou-se, obtendo-se 0,38 g de um óleo cor de laranja claro. A cromatografia flash sobre uma coluna de gel de sílica a 2" X 3,5" (5,08 cm x cm), enxaguando-se com MeOH a 2%/EtOAc (500 mL) e eluindo-se, em seguida, com 500 mL cada de MeOH a 5% e 10%/EtOAc, resultou em 0,256 g (45%) do composto título em forma de um óleo cor de laranja claro: $R_f = 0,21$ (MeOH a 20%/EtOAc).

Preparou-se o sal HCl por adição de ~1,5 eq. de HCl a 2N/éter etílico à base livre em solução em EtOAc. Coletou-se o sólido branco resultante e secou-se, obtendo-se o sal HCl do composto título:

1H RMN ($CDCl_3$) δ 12,68 (br s, 1H), 7,80 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19-6,97 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,80-3,56 (m, 4H), 3,55-3,37 (m, 3H), 3,28 (p, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,83 (br s, 2H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,32-2,12 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 4H), 1,77-1,54 (m, 8H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 173,4, 161,5 (d, $J_{C-F} = 248,4$ Hz), 150,6 (d, $J_{C-F} = 7,5$ Hz), 133,6 (d, $J_{C-F} = 2,3$ Hz), 124,0 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz), 114,3 (d, $J_{C-F} = 13,9$ Hz), 113,8 (d, $J_{C-F} = 21,8$ Hz), 54,3, 52,7, 50,3, 50,03, 50,0, 35,2, 33,9, 33,0, 30,4, 30,0, 25,0, 24,7, 23,3; LRMS m/z Calculado para $C_{24}H_{33}FN_2O$, 384,5, encontrado, 385,5 (M+H) APCI.

Intermediário 17

Ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se uma solução de n-BuLi a 2,5M em hexanos (101 mL, 254 mmol) durante 15 minutos a uma solução de 1-(4-bromo-2-clorobenzil)pirrolidina (69,6 g, 254 mmol) em THF absoluto (450 mL) sob uma corrente de nitrogênio a -78°C. Agitou-se a mistura de reação a -78°C durante 30 minutos. Em seguida acrescentou-se uma solução resfriada a -78°C de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (14,4 g, 126,7 mmol) em THF absoluto (150 mL) gota a gota durante 10 minutos a -78°C. Aqueceu-se a mistura até a temperatura ambiente lentamente e deixou-se se agitando durante 18 horas, usando-se então a solução resultante. LRMS m/z Calculado para C₁₆H₂₀NClO₃, 309,8, encontrado, 308,1 (M-H) APCI.

15 Exemplo 28

Metilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico

A uma solução bruta do intermediário 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (-666 mL, -121,5 mmol) acrescentaram-se metilamina a 2,0M (95 mL, 190 mmol, em THF) e T₃P (uma solução a 50% em peso em EtOAc, 96,6 mL, 152 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida acrescentaram-se 300 mL de NaOH a 1N e 400 mL de EtOAc e separaram-se as fases. Submeteu-se a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 500 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash,

usando-se uma coluna Biotage™ de 75 L, eluindo-se com gradientes de MeOH a 5%, 8%, 10%, 15%/CH₂Cl₂ com 0,25% de NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (18,9 g, rendimento de 48%). R_f = 0,35 (MeOH a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₁₇H₂₃ClN₂O₂, 322,2, encontrado, 323,1 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 5,94 (brs, 1H), 5,67 (brs, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,85 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,86-2,73 (m, 3H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 177,6, 146,0, 135,5, 134,0, 130,8, 126,3, 123,6, 74,3, 56,8, 54,3, 41,1, 33,3, 26,9, 23,7.

Exemplo 29 e Exemplo 30

15 Metilamida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico e metilamida do ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se TFA (48 mL, 627 mmol) a uma solução em DCE (202 mL) do exemplo 28, metilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil -fenil) -3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (10 g, 31,4 mmol) e aqueceu-se a mistura resultante até 75°C durante 18 horas e concentrou-se, obtendo-se o sal TFA de 3-(3-cloro-4-(pirrolidin-1-il) metil) fenil)-N-25 metilciclobut-2-enocarboxamida. Este sal foi redissolvido em EtOH absoluto (130 mL), acrescentou-se então catalisador de Wilkinson (1,5 g) e submeteu-se a mistura de reação a hidrogenação at 60°C, usando-se 45 psi (310,26 kPa) de H₂, Depois

de 2 horas de tempo de reação, concentrou-se a mistura e re-
dissolveu-se o resíduo em HCl a 1N (100 mL) e extraiu-se du-
as vezes com EtOAc (2 x 100 mL). Basificou-se então a fase
aquosa com NaOH a 1N (100 mL) e extraiu-se com EtOAc (2 x
5 500 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre Mg-
SO₄, e concentraram-se, obtendo-se um material bruto. Puri-
ficou-se este material por cromatografia flash, usando-se
uma coluna ISCO™ de 120 g eluindo-se com um gradiente de Me-
OH a 5%, 10% e 15%/CH₂Cl₂ com 0,25% NH₄OH. Combinaram-se as
10 frações contendo o produto e concentraram-se a pressão redu-
zida, obtendo-se a uma mistura de isômeros cis/trans (4,6 g,
rendimento de 48%). Separaram-se os isômeros por cromatogra-
fia preparatória em uma coluna Chiralcel OD (10 cm x 50 cm)
a uma taxa de fluxo de 295 mL/minuto e, usando-se hepta-
15 no/IPA (90/10) como eluente para se recuperar os isômeros
trans (3,6 g) e cis (0,52 g).

Exemplo 29

Metilamida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-
1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico: R_f = 0,50 (MeOH a
20 20%/CH₂Cl₂+ 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para
C₁₇H₂₃ClN₂O, 306,8, encontrado, 307,4(M+1) APCI; 400 MHz ¹H
RMN (CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz,
1H), 7,09 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 5,76 (brs, 1H), 3,83
(s, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,82 (d, J =
25 5,1 Hz, 3H), 2,80-2,62 (m, 6H), 2,36-2,26 (m, 2H), 1,87-1,78
(m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 146,7, 134,2, 131,3, 176,1
127,5, 125,3, 56,3, 54,3, 54,1, 36,5, 36,3, 32,1, 26,6,
23,6.

Exemplo 30

Metilamida do ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico: $R_f = 0,50$ (MeOH a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₁₇H₂₃ClN₂O, 306,8, encontrado, 307,4(M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,30 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,48 (brs, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,70 (d, J = 5,0Hz, 3H), 2,52-2,26 (m, 8H), 1,74-1,66 (m, 4H).

Exemplo 31

Dimetilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

A uma solução de intermediário bruto 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~4,3 mL-0,65 mmol) acrescentou-se dimetilamina em THF (0,65 mL, 1,29 mmol, 2,0M THF) e T₃P (solução a 50% em peso em EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida, acrescentaram-se 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc e separaram-se as fases. submeteu-se a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 60 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% de NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (112 mg, rendimento de 52%). $R_f = 0,65$ (MeOH a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado

para $C_{18}H_{25}ClN_2O_2$, 336,8, encontrado, 337,1 (M+1) APCI; 400 MHz 1H RMN ($CDCl_3$) δ (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,46 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,78-2,68 (m, 2H), 2,62-
 5 2,46 (m, 6H), 1,76-1,68 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 175,5, 146,2, 135,5, 133,9, 130,7, 126,5, 123,7, 72,9, 56,8, 54,3, 40,9, 37,4, 36,1, 28,5, 23,7.

Exemplo 32

10 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona.

A uma solução de intermediário bruto 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~4,3 mL, ~0,65 mmol) acrescentou-se piperidina (0,13 mL, 1,29 mmol) e T₃P (solução a 50% em peso em EtOAc,
 15 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida acrescentaram-se 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc e separaram-se as fases. Submeteu-se a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 60 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas
 20 combinadas sobre $MgSO_4$ e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% de NH₄OH. As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas a pressão reduzida, obtendo-se o composto
 25 título (113 mg, rendimento de 46%). R_f = 0,80 (MeOH a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH₄OH); LRMS m/z Calculado para $C_{21}H_{29}ClN_2O_2$, 376,9, encontrado, 377,1 (M+1) APCI; 400 MHz 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34

(dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 6H), 1,78-1,71 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 6H); 100 MHz ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 173,5, 146,3, 135,4, 133,9, 130,8, 126,5, 123,7, 72,9, 56,7, 54,3, 46,8, 43,5, 41,0, 28,4, 26,8, 25,8, 24,7, 23,7.

Exemplo 33

Isobutil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

10 A uma solução de intermediário bruto 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~4,3 mL, ~0,65 mmol) acrescentou-se N-metil-isobutilamina (0,15 mL, 1,29 mmol) e T₃P (solução a 50% em peso em EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de
15 reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida acrescentaram-se 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc e separaram-se as fases. Submeteu-se a fase aquosa à extração com EtOAc (2 x 60 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (108 mg, rendimento de 44%). R_f = 0,80 (MeOH
20 a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₂₁H₃₁ClN₂O₂, 378,9, encontrado, 379,1 (M+1) APCI; 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) 1:1 mistura de rotômeros, δ 7,47-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,36- 7,30 (m, 1H), 3,71 (s, 2H),
25

3,20-3,02 (m, 3H), 2,92 & 2,90 (2s, 3H total), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 6H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 4H), 0,76-0,58 (m, 6H); 100 MHz ^{13}C RMN (CDCl_3) 1:1 mistura de rotômeros, lista de linha δ 176,6, 175,8, 146,4, 135,2, 135,1, 134,0, 130,9, 130,8, 126,4, 123,7, 123,6, 73,5, 73,3, 57,9, 56,7, 55,6, 54,3, 41,4, 41,0, 36,1, 35,0, 29,0, 28,2, 27,9, 26,9, 23,7, 20,2, 20,1

Exemplo 34

Ciclopropilmetil amida do ácido 3- (3- cloro-4-
10 pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

A uma solução de intermediário bruto 17, ácido 3- (3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~4,3 mL-0,65 mmol) acrescentou-se aminometil-ciclopropano (0,112 mL, 1,29 mmol) e T₃P (solução a 50% em
15 EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e acrescentaram-se então 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc, separando-se em seguida as fases. Submeteu-se a fase aquosa a
20 extração com EtOAc (2 x 60 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% de NH₄OH. Coletaram-se as frações
25 contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (101 mg, rendimento de 43%). R_f = 0,80 (MeOH a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₇ClN₂O₂, 362,9, encontrado, 363,2 (M+1) APCI; 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,44-7,38 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 7,9,

2,6 Hz, 1H), 6,40 (br apt t, J = 5,4Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 3H), 2,57-2,42 (m, 6H), 1,78-1,69 (m, 4H), 0,94-0,84 (m, 1H), 0,48-0,40 (m, 2H), 0,18-0,12 (m, 2H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 176,7, 146,1, 135,3, 133,9, 130,8, 126,3, 123,6, 74,0, 56,7, 54,3, 44,9, 41,1, 40,7, 33,1, 23,7, 10,8, 3,7.

Exemplo 35

Metil-(tetraidro-piran-4-ilmetil) -amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

A uma solução de intermediário bruto 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano carboxílico (-4,3 mL-0,65 mmol) acrescentou-se cloridrato de metil-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amina (200 mg, 1,21 mmol), trietilamina (0,108 mL, 0,78 mmol) e T₃P (solução a 50% em EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e acrescentaram-se então 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc, separando-se em seguida as fases. Submeteu-se a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 60 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, fazendo-se em seguida evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% de NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (87 mg, rendimento de 32%). R_f = 0,80 (MeOH a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₂₃H₃₃ClN₂O, 420,9, encontrado, 421,3 (M+1)

APCI; 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) mistura de rotâmeros, picos de diagnósticos δ 3,98-3,88 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 6H), 1,70-1,46 (m, 2H), 1,38-1,17 (m, 2H)

Exemplo 36

5 Ciclopropilmetil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

A uma solução do Intermediário bruto 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~4,3 mL, ~0,65 mmol) acrescentou-se cloridrato de ciclopropilmetil-metil-amina (61 mg, 0,51 mmol), trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol) e T_3P (solução a 50% em EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora, acrescentando-se então 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc e separaram-se as

10 de ciclopropilmetil-metil-amina (61 mg, 0,51 mmol), trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol) e T_3P (solução a 50% em EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora, acrescentando-se então 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc e separaram-se as

15 fases. Submeteu-se a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 60 mL) novamente, secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO_4 e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% de

20 NH_4OH . Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (71 mg, rendimento de 29%). $R_f = 0,50$ (MeOH a 115%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH_4OH); LR/EM m/z Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 376,9, encontrado 377,2 (M+1) APCI; 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) 1:1 mistura

25 ra de rotâmeros, picos de diagnósticos, δ 3,75 (s, 2H), 3,02 & 3,01 (2 singletos, 3H total), 2,62-2,54 (m, 6H), 1,82-1,74 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C RMN (CDCl_3) 1:1 mistura de rotâmeros, lista de pico δ 175,9, 175,7, 146,4, 146,3, 135,2, 134,0,

130,9, 130,8, 126,5, 126,4, 123,7, 73,7, 73,5, 56,7, 54,6,
54,3, 52,4, 41,3, 41,0, 35,5, 34,5, 29,0, 28,5, 23,7, 10,5,
9,5, 3,8, 3,6.

Exemplo 37

5 [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-
ciclobutil-(2,3-diidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona.

A uma solução do Intermediário bruto 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (-4,3 mL-0,65 mmol) acrescentou-se cloridrato de
10 2,3,4,5-tetraidro-benzo [f] [1,4] oxazepina (239 mg, 1,29 mmol), trietilamina (0,18 mL, 1,29 mmol) e T₃P (solução a 50% em EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e, acrescentando-se então 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc,
15 separando-se em seguida as fases. Submeteu-se mais uma vez a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 60 mL), secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 40 g, eluindo-se com MeOH a
20 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% de NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título 104 mg, rendimento de 37%. R_f = 0,50 (MeOH a 15%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₂₅H₂₉ClN₂O₃, 440,9, encontrado 441,2 (M+1) APCI; 100 MHz
25 ¹³C RMN (CDCl₃) 1:1 mistura de rotâmeros, picos de diagnósticos, δ 175,4, 173,9, 159,5, 159,3, 134,2, 134,1, 131,4, 131,3, 122,0, 121,3, 121,0, 74,9, 72,6, 72,2, 56,3, 54,1, 53,9, 49,3, 48,7, 41,2, 41,0, 28,8, 28,5, 23,7, 23,6.

Exemplo 38

Metil- (3-metil-piridin-2-ilmetil) -amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

5 A uma solução do Intermediário bruto 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~4,3 mL-0,65 mmol) acrescentou-se metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amina (176 mg, 1,29 mmol) e T₃P (solução a 50% em EtOAc, 0,62 mL, 0,97 mmol). Agitou-se a

10 mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida acrescentaram-se 25 mL de NaOH a 1N e 100 mL de EtOAc e separaram-se as fases. Submeteu-se a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 60 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e fez-se evaporar.

15 Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 40 g, eluindo-se com MeOH a 5%/CH₂Cl₂ contendo 0,25% NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título 127 mg, rendimento de 46%). R_f =

20 0,30 (MeOH a 15%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₂₄H₃₀ClN₃O₂, 427,9, encontrado 428,2 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) 2:1 mistura de rotâmeros, picos de diagnósticos, δ 4,72, 4,53 (s, 2H), 3,72 & 3,70 (s, 2H), 2,97, 2,93 (s, 3H), 1,76-1,74 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) 2:1 mistura

25 tura de rotâmeros, picos de diagnósticos δ 177,6, 175,7, 154,7, 153,6, 146,8, 146,6, 126,5, 126,4, 122,8, 122,7, 73,4, 73,2, 56,7, 56,6, 54,3, 54,2, 51,1, 41,4, 40,9, 35,6, 35,4, 28,9, 28,7, 23,7, 23,6, 18,3, 18,2

Exemplo 39Dimetilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se TFA (9,9 mL, 128 mmol) a uma solução em DCE (64 mL) do Exemplo 19, dimetilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (2,05 g, 6,4 mmol) e aqueceu-se a mistura até 75°C durante 18 horas e concentrou-se, obtendo-se um sal TFA do Intermediário dimetilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Este sal foi redissolvido em EtOH absoluto (64 mL), acrescentou-se catalisador de Wilkinson (296 mg) e submeteu-se esta mistura a hidrogenação a 60°C, usando-se 45 psi (310,26 kPa) de H₂. Depois de um tempo de reação de 1 hora 45 minutos, concentrou-se e redissolveu-se o resíduo em HCl a 1N (50 mL) e extraiu-se duas vezes com EtOAc (2 x 120 mL). Basificou-se a fase aquosa com uma solução aquosa de NaOH a 15% (40 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 200 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, e concentraram-se, obtendo-se um material bruto. Este foi purificado por cromatografia flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 120 g e MeOH a 4%/CH₂Cl₂ com 0,1% de NH₄OH. Combinaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (1,0 g, rendimento de 51%). R_f = 0,40 (MeOH a 10%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₁₈H₂₅FN₂O, 304,4, encontrado 305,4 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,10 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,2, 6,6Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 1,7, 11,2Hz, 1H), 3,4 (s, 2H), 3,48-3,38

(m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 4H); 100 MHz ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 174,3, 161,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,7$ Hz), 147,0, 131,4, 123,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 15,0$ Hz), 121,9, 113,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,5$ Hz), 54,0, 52,5, 36,7, 35,8, 35,5, 33,3, 31,6, 23,5.

Exemplo 40

[3-(3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

10 Acrescentou-se TFA (10,2 mL, 133 mmol) a uma solução do Exemplo 8, N-{2-flúor-4-[1-hidróxi-3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)ciclobutil]benzil}-pirrolidina, (2,3g, 6,7 mmol) em DCE (66 mL) e aqueceu-se a mistura até 75°C durante 18 horas e concentrou-se, obtendo-se o sal TFA do Intermediário

15 [3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enil]-pirrolidin-1-il-metanona. Este sal foi redissolvido em EtOH absoluto (67 mL), acrescentou-se catalisador de Wilkinson (308 mg) e submeteu-se a mistura a hidrogenação a 60°C, usando-se 45 psi (310,26 kPa) de H_2 , Depois de um tempo de

20 reação de 1 hora 45 minutos, concentrou-se e redissolveu-se o resíduo em HCl a 1N (50 mL) e extraiu-se duas vezes com EtOAc (2 x 120 mL). Basificou-se a fase aquosa com NaOH em solução aquosa a 15% (40 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 200 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO_4 , e

25 concentraram-se, obtendo-se um material bruto. Purificou-se este material por cromatografia flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 120 g e MeOH a 4%/CH₂Cl₂ com 0,1% de NH₄OH. Combinaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a

pressão reduzida, obtendo-se o composto título (1,1 g, rendimento de 50%). $R_f = 0,40$ (MeOH a 10%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₇FN₂O, 330,4, encontrado 331,4 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,30 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 1,3, 11,2Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,50 (t, J = 6,7Hz, 2H), 3,31 (t, J = 6,5Hz, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 4H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 4H), 1,80-1,74 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 173,4, 161,4 (d, J_{C-F} = 246,5 Hz), 147,4, 131,6 (d, J_{C-F} = 4,50 Hz), 122,1, 113,2 (d, J_{C-F} = 22,6 Hz), 112,5, 54,1, 52,7, 46,2, 46,1, 36,1, 34,6, 31,5, 26,3, 24,5, 23,6.

Exemplo 41

Isobutil amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se TFA (14 mL, 184 mmol) a uma solução do Exemplo 20, isobutil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (3,2 g, 9,2 mmol) em DCE (80 mL) e aqueceu-se a mistura até 75°C durante 18 horas e concentrou-se, obtendo-se o sal TFA do intermediário isobutil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Redissolveu-se este intermediário em EtOH absoluto (90 mL), acrescentou-se então catalisador de Wilkinson (424 mg) e submeteu-se a mistura a hidrogenação a 60°C, usando-se 45 psi (310,26 kPa) de H₂. Depois de um tempo de reação de 2 horas, concentrou-se e redissolveu-se o resíduo em HCl a 1N (60 mL) e extraiu-se duas vezes com EtOAc (2 x 120 mL). Ba-

sificou-se então a fase aquosa com NaOH a 15% (40 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 250 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, e concentraram-se, obtendo-se o material bruto. Purificou-se este material por cromatografia
 5 flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 120 g e MeOH a 4% e 8%/CH₂Cl₂ com 0,1% de NH₄OH. Combinaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (885 mg, rendimento de 26%). R_f = 0,30 (MeOH a 10%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LR/EM m/z Calculado para
 10 C₂₀H₂₉FN₂, 332,4, encontrado 333,5 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,22 (t, J = 7,9Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 8,7Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,2, 16,2Hz, 1H), 6,08 (m) 3,72-3,61 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,04 (t, J = 6,3Hz, 2H), 3,02-2,82 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 4H), 2,32-2,22 (m,
 15 2H), 1,78-1,66 (m, 5H), 0,86 (s, 3H), 0,84 (s, 3H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 175,5, 161,4 (d, J_{C-F} = 246,4 Hz), 147,1, 131,5, 123,4 (d, J_{C-F} = 14,3 Hz), 122,1, 113,1 (d, J_{C-F} = 22,5 Hz), 54,1, 52,7, 47,1, 36,6, 36,3, 32,3, 28,8, 23,6, 20,3

Exemplo 42

20 Etilamida do ácido 3- (3- flúor -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se TFA (13 mL, 169 mmol) a uma solução em DCE (71 mL) do Exemplo 12, etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico
 25 (2,7g, 8,4 mmol) e aqueceu-se a mistura até 75°C durante 18 horas, concentrando-se em seguida e obtendo-se o sal TFA do intermediário etilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobut-2-enocarboxílico. Redissolveu-se es-

te intermediário em EtOH absoluto (84 mL). Acrescentou-se então o catalisador de Wilkinson (390 mg) e submeteu-se a mistura a hidrogenação a 60°C, usando-se 45 psi (310,26 kPa) de H₂. Depois de um tempo de reação de 2 horas, concentrou-se e redissolveu-se o resíduo em HCl a 1N (60 mL) e extraiu-se duas vezes com EtOAc (2 x 120 mL). Basificou-se então a fase aquosa com NaOH a 15% (40 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 250 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, e concentraram-se, obtendo-se o material bruto. Purificou-se este material por cromatografia flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 120 g e MeOH a 4% e 8%/CH₂Cl₂ com 0,1% de NH₄OH. Combinaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (1,0 g, rendimento de 39%). R_f = 0,30 (MeOH a 10%/CH₂Cl₂ + 0,2% NH₄OH); LR/EM m/z Calculado para C₁₈H₂₅FN₂O, 304,4, encontrado 305,5 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,13 (t, J = 7,9Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,2, 7,9Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,2, 0,8Hz, 1H), 6,68 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,20-3,10 (m, 2H), 2,94-2,84 (1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 4H), 1,00 (t, J = 24,5Hz, 3H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 175,4, 161,2 (d, J_{C-F} = 246,5 Hz), 147,1, 131,4, 123,3 (d, J_{C-F} = 15,0 Hz), 121,9, 113,0 (d, J_{C-F} = 21,8 Hz), 54,0, 36,5, 36,1, 34,5, 34,2, 32,1, 23,6, 15,0.

25

Exemplo 43

Etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano carboxílico

Acrescentou-se TFA (13,5 mL, 175 mmol) a uma solu-

ção em DCE (87 mL) do Exemplo 14, etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (2,9 g, 8,74 mmol) e aqueceu-se a mistura até 75°C durante 18 horas e concentrou-se, obtendo-se o sal TFA do intermediário etil-metil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil) -ciclobut-2-enocarboxílico. Redissolveu-se este intermediário em EtOH absoluto (87 mL), acrescentando-se então o catalisador de Wilkinson (404 mg) e submeteu-se a mistura a hidrogenação a 60°C, usando-se 45 psi (310,26 kPa) de H₂. Depois de um tempo de reação de 2 horas, concentrou-se e redissolveu-se o resíduo em HCl a 1N (60 mL) e extraiu-se duas vezes com EtOAc (2 x 120 mL). Basificou-se então a fase aquosa com NaOH a 15% (40 mL) e extraiu-se com EtOAc (3 x 250 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, e concentraram-se, obtendo-se o material bruto. Purificou-se este material por cromatografia flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 120 g e MeOH a 4% e 8%/CH₂Cl₂ com 0,1% de NH₄OH. Combinaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se o composto título (1,4 g, rendimento de 44%). R_f = 0,30 (MeOH a 10%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LR/EM m/z Calculado para C₁₉H₂₇FN₂O, 318,4, encontrado 319,5 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,19 (t, J = 7,9Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,3, 11,2Hz, 1H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (q J = 2,9Hz, 1H), 3,20-3,07 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 4H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,02 (q, J = 7,1Hz, 3H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) 1:1 mistura de rotâmeros, δ

174,2, 173,9, 161,2 (d, $J_{C-F} = 246,5$ Hz), 147,1, 131,4, 123,3 (d, $J_{C-F} = 15,0$ Hz), 121,9, 113,1 (d, $J_{C-F} = 21,8$ Hz), 54,0, 52,6, 43,9, 42,6, 36,0, 35,8, 34,1, 33,6, 33,0, 32,7, 31,8, 31,6, 23,6, 13,8, 12,4.

5 Exemplo 44

[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona.

Resfriou-se uma solução do Exemplo 32, [3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil -fenil) -3-hidróxi-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona (106 mg, 0,28 mmol) em diclorometano (5 mL) a -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução resfriada a -78°C de BAST (0,1 mL, 0,31 mmol) em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de 1 hora agitando-se a -78°C , verteu-se a mistura de reação em uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (15 mL) e agitou-se durante 15 minutos. Separaram-se as fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa com CH_2Cl_2 (2 x 20 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO_4 e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia flash de coluna, usando-se uma coluna ISCOTM de 12 g e MeOH a 2%/ CH_2Cl_2 para se recuperar o composto título (28 mg, rendimento de 26%). $R_f = 0,30$ (MeOH a 5%/ CH_2Cl_2); LR/EM m/z Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClFN}_2\text{O}$, 378,9, encontrado 379,4, 359,4 (M+1) & (M+1-HF) APCI; 400 MHz ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,50- 7,46 (m, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,28 (dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,70-3,52 (m, 3H), 3,38-3,32 (m, 2H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 4H), 1,84-1,74 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,58-1,50 (m,

4H).

Exemplo 45

Isobutil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

5 Resfriou-se uma solução do Exemplo 33, isobutil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (102 mg, 0,27 mmol) em diclorometano (5 mL) a -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução resfriada a -78°C de BAST (0,06 mL, 0,30 mmol)

10 em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de 1 hora agitando-se a -78°C , verteu-se a mistura de reação em uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (15 mL) e agitou-se durante 15 minutos. Separaram-se as fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa com CH_2Cl_2 (2 x 20 mL), secaram-se

15 os extratos orgânicos combinados sobre MgSO_4 e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 12 g e MeOH a 2%/CH₂Cl₂ para se recuperar o composto título (24 mg, rendimento de 23%). $R_f =$

20 0,35 (MeOH a 5%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₂₁H₃₀ClFN₂O, 380,9, encontrado 381,4, 361,4 (M+1) & (M+1-HF) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) 1:1 mistura de rotâmeros, picos de diagnósticos, δ 3,74 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,21 (d, J = 7,9Hz, 1H), 3,07 (d, J = 7,5Hz, 1H), 2,62-2,54 (m, 4H),

25 2,00-1,88 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) 1:1 mistura de rotâmeros, δ 173,7, 173,4, 136,8, 134,0, 130,8, 125,8, 125,8, 123,3, 123,2, 57,2, 56,8, 55,5, 54,4, 35,6, 34,2, 31,0, 39,2, 27,6, 26,9, 23,8, 20,2, 20,1.

Exemplo 46

Ciclopropilmetil-amida do ácido 3- (3- cloro -4-
pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

Uma solução do Exemplo 34, ciclopropilmetil amida
5 do ácido 3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-
ciclobutano-carboxílico (92 mg, 0,25 mmol) em diclorometano
(5 mL) foi congelada até -78°C e acrescentada gota a gota a
uma solução resfriada a -78°C de BAST (0,05 mL, 0,28 mmol)
em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de se ter a-
10 gitado a -78°C, a mistura de reação foi vertida em solução
aquosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) e agitada durante 15 minu-
tos. As fases foram separadas e depois de duas outras extra-
ções da fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), os extratos or-
gânicos combinados foram secados sobre MgSO₄ e concentrados
15 a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Purificou-
se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se
uma coluna ISCO™ de 12 g e MeOH a 2%/CH₂Cl₂, obtendo-se o
composto título (47 mg, rendimento de 51%). R_f = 0,35 (MeOH
a 5%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₆ClFN₂O, 364,9, en-
20 contrado 365,4, 345,4 (M+1) & (M+1-HF) APCI; 400 MHz ¹H RMN
(CDCl₃) δ 7,48 (dd, J = 1,2, 7,9Hz, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,33
(dd, J = 1,3, 7,9Hz, 1H), 5,69 (bs, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,32-
3,22 (m, 1H), 3,15-3,10 (2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,78-2,63
(m, 2H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,00-0,88 (m,
25 1H), 0,54-0,46 (m, 2H), 0,22-0,15 (m, 2H); 100 MHz ¹³C RMN
(CDCl₃) 1:1 mistura de rotâmeros, lista de pico δ 173,6,
142,0, 141,8, 134,0, 130,7, 125,8, 123,3, 56,9, 54,4, 44,8,
38,9, 38,6, 33,4, 23,8, 10,9, 3,6.

Exemplo 47 e Exemplo 48

Metilamida do ácido cis 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico e metilamida do ácido trans 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se TFA (34,7 mL, 450 mmol) a uma solução de DCE (150 mL) do Exemplo 18, metilamida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (10 g, 31,4 mmol) e aqueceu-se a mistura até 75°C durante 18 horas e concentrou-se, obtendo-se o sal TFA do intermediário metilamida do ácido 3-(3-flúor-4-(pirrolidin-1-il) metil) fenil)-ciclobut-2-eno-carboxílico. Redissolveu-se este sal em EtOH absoluto (79 mL), acrescentando-se então o catalisador de Wilkinson (1000 mg) e submetendo-se a mistura a hidrogenação a 60°C, usando-se 45 psi (310,26 kPa) de H₂. Depois de 2 horas de tempo de reação, concentrou-se e redissolveu-se o resíduo em HCl (100 mL) e extraiu-se duas vezes com EtOAc (2 x 100 mL). Basificou-se então a fase aquosa com NaOH (100 mL) e extraiu-se com EtOAc (2 x 500 mL). Secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄, e concentraram-se, obtendo-se o material bruto. Purificou-se este material por cromatografia flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 120 g e MeOH a 5%, 10% e 15%/CH₂Cl₂ com 0,25% de NH₄OH. Combinaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se uma mistura de isômeros cis, trans (4,8 g, rendimento de 74%). Separaram-se os isômeros por cromatografia preparatória em uma coluna Chiralcel OD (10 cm x 50 cm) a uma taxa de fluxo de 295

mL/minuto e, usando-se heptano/EtOH (95/5) como eluente para se recuperar metilamida do ácido trans 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico (2,5 g) e metilamida do ácido cis 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano carboxílico (0,23 g).

Exemplo 47

Metilamida do ácido cis 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico: $R_f = 0,50$ (MeOH a 25%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₁₇H₂₃FN₂O, 290,4, encontrado 291,1 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,19 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,3, 8,2Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1,3, 10,9Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,68 (d, J = 4,7Hz, 3H), 2,48-2,36 (m, 6H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 175,1, 161,2 (d, J_{C-F} = 245,5 Hz), 146,4, 146,2, 131,4, 122,1 (d, J_{C-F} = 15,0 Hz), 113,4 (d, J_{C-F} = 22,8 Hz), 54,0, 52,7, 35,7, 35,4, 32,9, 26,4, 23,5.

Exemplo 48

Metilamida do ácido trans 3-(3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico: $R_f = 0,50$ (MeOH a 25%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₁₇H₂₃FN₂O, 290,4, encontrado 291,1 (M+1) APCI; 400 MHz ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,16 (t, J = 7,8Hz, 1H), 6,85-6,74 (m, 2H), 4,03 (bs, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,68-2,40 (m, 7H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 4H); 100 MHz ¹³C RMN (CDCl₃) δ 176,7, 161,2 (d, J_{C-F} = 245,5 Hz), 147,7, 147,6, 131,8, 122,1 (d, J_{C-F} = 15,0 Hz), 113,2 (d, J_{C-F} = 22,8 Hz), 53,7, 52,3, 50,0, 35,6, 32,0, 26,4, 23,3.

Exemplo 49

Metil- (tetraidro-piran-4-ilmetil) -amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

5 Uma solução do Exemplo 35, metil-(tetraidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (70 mg, 0,17 mmol) em diclorometano (5 mL) foi resfriada a -78°C e acrescentada gota a gota a uma solução congelada de BAST a -78°C (0,034
10 mL, 0,18 mmol) em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de se ter agitado durante 1 hora a -78°C, verteu-se a mistura de reação em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) e agitou-se durante 15 minutos. Separaram-se as fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa com
15 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 12 g e MeOH a 2%/CH₂Cl₂ para se recuperar uma mistura de isôme-
20 ros cis/trans do composto título (40 mg, rendimento de 57%).

R_f = 0,30 (MeOH a 10%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₂₃H₃₂ClFN₂O₂, 422,9, encontrado 423,4 (M+1) & 403,4 (M+1-HF).

Exemplo 50

25 Ciclopropilmetil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

Resfriou-se uma solução do Exemplo 36, ciclopropilmetil-metil-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-

ilmetil-fenil) -3-hidróxi -ciclobutano-carboxílico (75 mg, 0,20 mmol) em diclorometano (5 mL) a -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução resfriada a -78°C de BAST (0,074 mL, 0,4 mmol) em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de se ter agitado durante 1 hora a -78°C, a mistura de reação foi vertida em solução aquosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) e agitada durante 15 minutos. Separaram-se as fases e depois de outras duas extrações da fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 12 g e MeOH a 2% /CH₂Cl₂ para se recuperar uma mistura de isômeros cis/trans do composto título (75 mg, rendimento de 99%). R_f = 0,60 (MeOH a 15%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₂₁H₂₈ClFN₂O, 378,9, encontrado 379,4 (M+1) & 359,4 (M+1-HF)

Exemplo 51

[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]- (2,3- diidro -5H-benzo [f] [1,4]oxazepin-4-il)-metanona.

Resfriou-se uma solução do Exemplo 37, [3-(3-cloro-4- pirrolidin-1-ilmetil-fenil) -3-hidróxi-ciclobutil]- (2,3-diidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona (82 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (5 mL) até -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução resfriada a -78°C de BAST (0,069 mL, 0,37 mmol) em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de 1 hora se agitando a -78°C, verteu-se a mistura de reação em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (15

mL) e agitou-se durante 15 minutos. Separaram-se as fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um
5 óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 12 g e MeOH a 2%/CH₂Cl₂ para se recuperar uma mistura de isômeros cis/trans do composto título (80 mg, rendimento de 99%). R_f = 0,65 (MeOH a 15%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para
10 C₂₅H₂₈ClFN₂O₂, 442,9, encontrado 443,9 (M+1) & 423,9 (M+1-HF)

Exemplo 52

Metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil) -amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

15 Resfriou-se uma solução do exemplo 38, metil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil -fenil) -3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (116 mg, 0,27 mmol) em diclorometano (5 mL) a -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução de BAST resfriada a -
20 78°C (0,1 mL, 0,54 mmol) em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de se ter agitado durante 1 hora a -78°C, a mistura de reação foi vertida em solução aquosa saturada de NaHCO₃ (15 mL) e agitada durante 15 minutos. Separaram-se as
25 fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Este foi purificado por cromatografia de coluna flash usando-se uma coluna ISCO™ de 122 g

e MeOH a 2%/CH₂Cl₂ obtendo-se o composto título (88 mg, rendimento de 76%).

$R_f = 0,45$ (MeOH a 15%/CH₂Cl₂); LRMS m/z Calculado para C₂₄H₂₉ClFN₃O, 429,96, encontrado 430,4 (M+H) APCI; picos representativos em RMN ¹H: (CDCl₃) δ 4,70 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,78 (s, 4H).

Intermediário 18a

Aldeído 4-bromo-2,6-difluorbenzóico

Acrescentou-se H-BuLi (solução a 2,7M em heptano, 10 134 mL, 0,36 mol) gota a gota a -75°C a uma solução de (i-Pr)₂NH (51 mL, 0,36 mol) em THF (300 mL) e agitou-se a mistura à mesma temperatura durante 5 minutos. Acrescentou-se 1-Bromo-3,5-difluorbenzeno (CAS 461-91-1) (70 g, 0,36 mol) em THF (100 mL) à mistura a -80°C, e agitou-se a mistura à 15 mesma temperatura durante 2 horas. Acrescentou-se DMF (28 mL, 0,36 mol) à mistura a -80°C, e agitou-se a mistura à mesma temperatura durante 15 min. Acrescentou-se uma solução de AcOH em Et₂O (1:1, 100 mL) para se atingir um pH ~4-5 a -80°C, e agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente 20 durante 15 min. Acrescentou-se água (500 mL), e separaram-se as fases. Extraíu-se a fase aquosa com Et₂O (300 mL). Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com água, salmoura, secaram-se com Na₂SO₄ anidro (100 g), fez-se evaporar e recristalizou-se a partir de hexano, obtendo-se o composto título (53,5 g, 67%, 0,24 mol) em forma de cristais brancos. 25 GC/EM data: 219 e 221 (M-H)⁺; 220 e 222 (M)⁺ (calculado para C₇H₃BrF₂O, 221). Dados de ¹H RMN dados (DMSO-d₆): δ 10,15 (s, 1H, CHO), 7,71 - 7,65 (m, 2H, Ar-H).

Intermediário 181-(4-Bromo-2,6-difluorbenzil)pirrolidina.

Acrescentou-se pirrolidina (25 mL, 0,30 mol) e triacetóxi-boridreto de sódio (64 g, 0,30 mol) em porções a uma solução agitada do Intermediário 18a, aldeído 4-bromo-2,6-difluorbenzóico (53,5 g, 0,24 mol) em diclorometano (500 mL) sobre um banho de gelo. Agitou-se intensamente a mistura de reação durante 12 horas à temperatura ambiente. Acrescentou-se água (400 mL) seguida de NaHSO₄ em solução aquosa a 5M até atingir pH ~2. Separou-se a fase orgânica. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 200 mL). Descartaram-se as fases orgânicas. Alcalinizou-se a fase aquosa com K₂CO₃ até pH ~10, e extraiu-se com CHCl₃ (2 x 300 mL). Lavou-se o extrato orgânico com salmoura, secou-se sobre Na₂SO₄ anidro (100 g) e fez-se evaporar a vácuo, obtendo-se o composto título (52,5 g, 79%, 0,19 mol). Dados de LC/EM: 275,9 e 277,9 (M+H)⁺ (calculado para C₁₁H₁₂BrF₂N, 276,13). ¹H RMN dados (DM-SO-d₆): 7,40-7,48 (m, 2H, Ar-H), 3,66 (s, 2H, Ar-CH₂), 2,38 - 2,46 (m, 4H pirrolidina (CH₂)₂N), 1,61 - 1,71 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂).

Exemplo 53[3-(3,5-Difluór-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)3-hidróxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

Acrescentou-se uma solução de n-BuLi a 2,5M em hexanos (4,34 mL, 10,9 mmol) durante 15 minutos a uma solução do Intermediário 18, 1-(4-bromo-2,6-difluór-benzil)-pirrolidina (3,0 g, 10,9 mmol) em THF absoluto (20 mL) sob uma corrente de nitrogênio a -78°C. Agitou-se a mistura de rea-

ção a -78°C durante 30 minutos. Em seguida acrescentou-se gota a gota uma solução resfriada a -78°C de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (0,62 g, 5,43 mmol) em THF absoluto (6 mL) a -78°C . Aqueceu-se a mistura lentamente até a temperatura ambiente e deixou-se agitando durante 18 horas. Acrescentou-se pirrolidina (0,674 mL, 8,15 mmol) e T₃P (3,8 mL, 5,97 mmol, solução a 50% em EtOAc) e agitou-se durante 30 minutos, sendo então a reação extinta com NaOH a 1N (25 mL) e extraído-se com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) para se recuperar 2,8 g do produto bruto. Purificou-se este produto bruto por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 120 g e MeOH a 5% e 8%/CH₂Cl₂ com NH₄OH a 0,2%, obtendo-se o composto título (520 mg, rendimento de 26%). R_f = 0,75 (MeOH a 20%/CH₂Cl₂ + 0,2% de NH₄OH); LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₆F₂N₂O₂, 364,2, encontrado 365,4 (M+H) APCI; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,03 (ddd, J = 8,7, 3,7, 2,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,47-3,40 (m, 4H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 5H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 4H).

20

Exemplo 54

[3- (3,5- Diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

Resfriou-se uma solução do Exemplo 53, [3-(3,5-Diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona (250 mg, 0,68 mmol) em diclorometano (5 mL) a -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução resfriada a -78°C de BAST (0,25 mL, 1,37 mmol) em diclorometano (5 mL) sob nitrogênio. Depois de 1 hora se agitando a -

25

78°C, verteu-se a mistura de reação em solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) e agitou-se durante 15 minutos. Separaram-se as fases e depois de outras duas extrações da fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 12 g e MeOH a 2%/CH₂Cl₂, obtendo-se o composto título (130 mg, rendimento de 52%). R_f = 0,50 (MeOH a 15%/CH₂Cl₂);

10 LRMS m/z Calculado para C₂₀H₂₅F₃N₂O, 366,2, encontrado 367,4 (M+H) APCI; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,94 (ddd, J = 7,9, 4,6, 2,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,51-3,25 (m, 5H), 2,84-2,59 (m, 4H), 2,47 (br s, 4H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,69-1,54 (m, 4H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 171,2, 161,9 (dd, J_{C-F} =

15 248,7, 9,0 Hz), 144,4-143,9 (multiplete), 113,7-113,4 (multiplete), 107,8 (dd, J_{C-F} = 27,8, 8,7 Hz), 96,7 (d, J_{C-F} = 196,1 Hz), 53,4, 46,3, 46,1, 38,4 (d, J_{C-F} = 24,8 Hz), 31,2, 26,2, 24,4, 23,6.

Exemplo 20 - Preparação Alternativa

20 Isobutil amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se uma solução de n-BuLi a 2,5M em hexanos (155 mL, 388 mmol) durante 30 minutos a uma solução de 1-(4-bromo-2-flúor-benzil)-pirrolidina (100 g, 388 mmol) em

25 THF (600 mL) em um frasco de 2 L de fundo redondo sob uma corrente de nitrogênio a -78°C. Agitou-se a mistura de reação a -78°C durante 60 minutos. Em seguida transferiu-se uma solução resfriada a -78°C de ácido 3-oxociclobutano-

carboxílico (22 g, 194 mmol) em THF (264 mL) por cânula sob nitrogênio e a -78°C . Aqueceu-se a mistura lentamente até a temperatura ambiente e deixou-se agitar durante 18 horas. Acrescentaram-se isobutilamina (38,5 mL 388 mmol) e T₃P (148 mL, 233 mmol, solução a 50% em peso em EtOAc). Agitou-se a mistura durante 60 minutos e extinguiu-se então com NaOH a 1N (800 mL) e diluiu-se com outros 800 mL de EtOAc. Separaram-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com EtOAc (2 x 1 L) para se recuperar um produto bruto. Purificou-se este produto por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna BiotageTM de 75 L eluindo-se com 100% de EtOAc, e em seguida com MeOH a 25%, 30%, e 40%/EtOAc. As frações contendo o produto foram combinadas e concentradas a pressão reduzida, obtendo-se um semi-sólido que foi triturado em Et₂O e filtrado, obtendo-se o composto título em forma de um sólido branco (43 g, rendimento de 61%).

Exemplo 55

Isobutil-amida do ácido 3- flúor-3- (3- flúor-4- pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico.

Resfriou-se uma pasta do Exemplo 20, isobutil-amida do ácido 3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (32,0 g, 91,8 mmol) em THF anidro (1,2 L) a -78°C e transferiu-se por cânula para um frasco de 2 L de fundo redondo contendo uma solução resfriada a -78°C de BAST (33,8 mL, 183,5 mmol) em THF anidro (500 mL) sob nitrogênio. Aqueceu-se lentamente a pasta de reação resultante até a temperatura ambiente e deixou-se agitar durante 18 horas quando ela se tornou transparente. Verteu-se

a mistura de reação em solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 L) e diluiu-se com 1,5 L de EtOAc e agitou-se durante 30 min. Separaram-se as fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa com EtOAc (2 x 1 L), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual (35 g). Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna BiotageTM de 75 L e CH₂Cl₂, MeOH a 5% e 10%/CH₂Cl₂ para se recuperar uma mistura cis:trans do composto título (32 g, rendimento de 91%). Os isômeros cis/trans foram separados, usando-se uma coluna ChiralpakTM AS (10 cm x 50 cm) e 90/10 heptano/IPA com 0,2% de dietilamina como um eluente e a uma taxa de fluxo de 450 mL/minuto, obtendo-se o composto título (27 g, rendimento de 85%): R_F = 0,25 (MeOH a 10%/CH₂Cl₂); L-RMS m/z Calculado para C₂₀H₂₈F₂N₂O, 350,2, encontrado 351,4 (M+H) & 331,4 (M+H-HF) APCI; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,96 (br s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,27 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90-2,77 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,49 (br s, 4H), 1,80-1,67 (m, 5H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 173,9, 161,1, (d, J_{C-F} = 246,5 Hz), 143,0 (dd, J_{C-F} = 24,1, 7,1 Hz), 131,5 (d, J = 4,5 Hz), 125,9 (d, J_{C-F} = 14,3 Hz), 120,3 (dd, J_{C-F} = 7,5, 3,0 Hz), 111,9 (dd, J_{C-F} = 24,0, 9,0 Hz), 97,2 (d, J_{C-F} = 193,9 Hz), 54,1, 52,7, 47,22, 38,8 (d, J_{C-F} = 25,6 Hz), 33,24, 28,7, 23,6, 20,3.

Exemplo 9 (Preparação Alternativa)

[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-

ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

Exemplo 56

[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-
ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona.

5 Resfriou-se uma solução do Exemplo 8, [3-(3-flúor-
4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutil]-pirroli-
din-1-il-metanona (1,2 g, 3,5 mmol) em diclorometano (10 mL)
a -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução resfriada
a -78°C de BAST (0,96 mL, 5,2 mmol) em diclorometano (7,5
10 mL) sob nitrogênio. Depois de 1 hora agitando-se a -78°C5
verteu-se a mistura de reação em uma solução aquosa saturada
de NaHCO₃ (50 mL) e agitou-se durante 15 minutos. Separaram-
se as fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa
com CH₂Cl₂ (2 x 75 mL), secaram-se os extratos orgânicos
15 combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida,
obtendo-se um óleo residual. Purificou-se este óleo por cro-
matografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de
220 g e MeOH a 20%/EtOAc para se recuperar uma mistura de
isômeros cis/trans do composto título (660 mg, rendimento de
20 54%). Purificou-se esta mistura, usando-se cromatografia so-
bre uma coluna Chiralcel™ OJ (2,1 cm x 25 cm), usando-se
heptano/EtOH a 95/5 com 0,1% de DEA como um eluente a uma
taxa de fluxo de 20 mL/minuto, obtendo-se 370 mg do Exemplo
9 e 45 mg do Exemplo 56.

25

Exemplo 56

[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-
ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona:

R_f = 0,30 (MeOH a 20%/EtOAc); LRMS m/z Calculado

para $C_{20}H_{26}F_2N_2O$, 348,2, encontrado 349,4 (M+H) & 329,4 (M+H-HF) APCI; 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,43 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H),
 5 3,04-2,93 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 3H), 2,55 (br s, 4H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 4H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ 171,2, 161,26 (d, $J_{C-F} = 247,2$ Hz), 143,1-142,8 (multiplete), 131,8 (d, $J_{C-F} = 4,5$ Hz), 126,06, 120,4, 112,2 (dd, $J_{C-F} = 24,1, 6,8$ Hz), 91,6 (d, $J_{C-F} = 159,3$ Hz), 54,19,
 10 52,61, 46,2, 38,5, 38,3, 28,2 (d, $J_{C-F} = 13,5$ Hz), 26,2, 24,4, 23,7

Intermediário 19

(4-Bromo-2-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona.

Colocou-se ácido 4-bromo-2-cloro-benzóico (30 g,
 15 127,4 mmol) em um frasco de fundo redondo de 3L e transferiu-se 1,5L de EtOAc para ele. Acrescentou-se então trietilamina (25,8 g, 255 mmol), pirrolidina (18 g, 255 mmol), e T_3P (48,6 g, 152,9 mmol, 50% em peso em EtOAc). Depois de 1 hora, extinguiu-se a reação com 200 mL de NaOH a 1N e agitou-se durante 10 minutos. Separaram-se as fases e depois de
 20 outras 2 extrações da fase aquosa com EtOAc (2 x 500 mL), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre $MgSO_4$ e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida, obtendo-se um óleo viscoso. A cromatografia flash, usando-se
 25 uma coluna ISCOTM de 330 g e EtOAc a 50%, 80%/Hexanos resultou no composto título na forma de um óleo viscoso amarelo claro (35,4 g, rendimento de 96%). $R_f = 0,25$ (EtOAc a 50%/Hexanos), LRMS m/z Calculado para $C_{11}H_{11}BrClNO$, 288,6,

encontrado 289,9 (M+H) APCI; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,56 (d, J = 1,7Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,7, 8,3Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3Hz, 1H), 3,63 (b apt t, J = 6,6Hz, 2H), 3,17 (B apt t, J = 6,6Hz, 2H), 2,00-1,84 (m, 4H), ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 166,0, 5 136,6, 132,6, 131,3, 130,7, 128,9, 123,3, 48,0, 45,8, 26,1, 24,7

Intermediário 20

1-(4-bromo-2-clorobenzil) pirrolidina.

A uma solução de 4-bromo-2-cloro-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (35,3g, 122,3 mmol) em THF anidro (120 mL) acrescentou-se gota a gota BH_3 a 1,0M /THF (367 mL, 376 mmol) sob nitrogênio e deixou-se a mistura de reação resultante se agitando à temperatura ambiente durante 21 horas. Extinguiu-se com 120 mL de MeOH e aqueceu-se até 80°C durante 15 te 18 horas. Resfriou-se então até a temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida, obtendo-se um residual que foi purificado por cromatografia flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 330 g e EtOAc a 50%/hexanos, recuperando-se o composto título em forma de um óleo viscoso incolor (24,4g, 20 rendimento de 74%). R_f = 0,25 (EtOAc a 60%/Hexanos), LRMS m/z Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrClN}$, 274,6, encontrado 276,0 (M+H) APCI; ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,47 (bs, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,58-2,54 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 4H); ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 136,4, 134,8, 132,0, 131,9, 130,0, 120,7, 56,6, 25 54,4, 23,8.

Intermediário 17

Ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

Acrescentou-se uma solução de n-BuLi a 2,5 M em hexanos (60 mL, 150 mmol) durante 15 minutos a uma solução do intermediário 20, 1-(4-bromo-2-clorobenzil) pirrolidina (41,2 g, 150 mmol) em THF (350 mL) sob uma corrente de nitrogênio a -78°C. Agitou-se a mistura de reação a -78°C durante 30 minutos. Em seguida acrescentou-se gota a gota uma solução resfriada a -78°C de ácido 3-oxociclobutano-carboxílico (8,6 g, 75 mmol) em THF (100 mL) durante 10 minutos a -78°C. Aqueceu-se a mistura até a temperatura ambiente lentamente e deixou-se agitar durante 18 horas e usou-se a solução resultante como um intermediário.

Exemplo 57

Etilamida do ácido 3- (3- cloro -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico.

A uma solução bruta do intermediário 17, ácido 3-(3-cloro-4-((pirrolidin-1-il)metil)fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (~30 mL, ~34,5 mmol) acrescentou-se etilamina a 2,0M em THF (34,5 mL, 69 mmol) e T₃P (solução a 50% em EtOAc, 33 mL, 51,8 mmol). Agitou-se a mistura de reação resultante à temperatura ambiente durante 1 hora e acrescentaram-se então 300 mL de NaOH a 1N e 400 mL de EtOAc e separaram-se as fases. Submeteu-se a fase aquosa a extração com EtOAc (2 x 500 mL) novamente e secaram-se as fases orgânicas combinadas sobre MgSO₄ e fez-se evaporar. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna BiotageTM de 75M, eluindo-se com um gradiente de MeOH a 15%, 8%, 10%/CH₂Cl₂ com 0,25% de NH₄OH. Coletaram-se as frações contendo o produto e concentraram-se a pressão reduzida, ob-

tendo-se o composto título (4,0 g, rendimento de 35%). $R_f = 0,40$ (MeOH a 15%/CH₂Cl₂+0,2% de NH₄OH), LRMS m/z Calculado para C₁₈H₂₅ClN₂O₂, 336,9, encontrado 337,4 (M+H) APCI; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,54 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H),
 5 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,52-6,35 (br m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,81-2,60 (m, 7H), 2,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,83 (br s, 4H), 1,11 (dt, J = 7,3, 2,9 Hz, 3H);
¹³C-RMN (CDCl₃) δ 176,7, 147,0, 134,2, 133,3, 131,4, 126,5, 123,8, 73,8, 73,9, 56,1, 54,1, 41,2, 35,0, 33,0, 23,6, 14,9

10

Exemplo 58

Etilamida do ácido 3- (3- cloro -4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

15

20

25

Resfriou-se uma solução do Exemplo 57, etilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (52,2 g, 155 mmol) em diclorometano (400 mL) até -78°C e acrescentou-se gota a gota a uma solução de BAST a -78°C (43 mL, 233 mmol) em diclorometano (150 mL) sob nitrogênio. Aqueceu-se lentamente até a temperatura ambiente e deixou-se se agitando durante 18 horas quando se
 verteu a mistura de reação em uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (1 L) e agitou-se durante 15 minutos. Separaram-se as fases e depois de duas outras extrações da fase aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 1 L), secaram-se os extratos orgânicos combinados sobre MgSO₄ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna Biotage™ de 75 L e MeOH a 5%, 10%, 20%/EtOAc para se recuperar uma mistura de isômeros cis/trans do composto título. Este foi ainda

mais purificado por cromatografia, usando-se uma coluna Chiralcel™ OD (10 cm x 50 cm) com heptano/IPA a 93/7 com um eluente a uma relação de fluxo de 435 mL/minuto para se obter o composto título (31,7g, rendimento de 60%): $R_f = 0,30$,
 5 (MeOH a 15%/EtOAc), LRMS m/z Calculado para $C_{18}H_{24}ClFN_2O$, 338,9, encontrado 339,4 (M+H) APCI; 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,42 9s, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H), 5,76 (br s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,32-3,20 (m, 3H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 4H),
 10 1,80- 1,73 (m, 4H), 1,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ 173,7, 141,8 (d, $J_{C-F} = 23,3$ Hz), 137,0, 134,0, 130,7, 125,8 (d, $J_{C-F} = 9,0$ Hz), 123,2 (d, $J_{C-F} = 7,5$ Hz), 97,2 (d, $J_{C-F} = 194,6$ Hz), 56,9, 54,4, 38,7 (d, $J_{C-F} = 24,8$ Hz), 34,8, 33,4, 23,8, 15,1.

15 A estrutura foi confirmada por cristalografia de raios X e foi determinado que era (1S,3R)-N-etil-3-flúor-3-(3-flúor-4-(((S)-2-metilpirrolidin-1-il) metil)fenil) ciclobutano-carboxamida.

Intermediário 21

20 trans-3-[4-(Clorometil)-3-fluorfenil]-N-etil-3-fluor-ciclobutano-carboxamida.

Acrescentou-se cloroformiato de etila (0,505 mL, 5,28 mmol) a uma solução do Exemplo 16, etilamida do ácido 3-flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-
 25 carboxílico (1,7 g, 5,28 mmol) em DCE (50 mL) Depois de se ter agitado durante 1 hora à temperatura ambiente, extinguiu-se a reação com $NaHCO_3$ em solução aquosa saturada (150 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) para se recuperar

um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia de coluna flash, usando-se um cartucho ISCO™ de 120 g e EtOAc a 35% e 40%/hexanos, obtendo-se um intermediário etilamida do ácido 3-(4-clorometil-3-flúor-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico (1,1 g, rendimento de 75%). $R_f = 0,50$, (EtOAc/hexanos), LRMS m/z Calculado para $C_{14}H_{16}ClF_2NO$, 287,7, encontrado 288,3 (M+H) APCI; 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (dd, J = 10,8, 1,2 Hz, 1H), 6,85 (br s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 1,03 (t, J = 10,9 Hz, 3H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ 173,9, 160,2 (d, $J_{C-F} = 241,2$ Hz), 145,2 (dd, $J_{C-F} = 24,0$, 7,8 Hz), 131,1, 124,5, 120,9, 112,4, (dd, $J_{C-F} = 23,3$, 9,4 Hz), 96,2 (d, $J_{C-F} = 196,0$ Hz), 60,6, 38,8, 34,7, 32,8, 14,8.

15 Exemplo 59

Etilamida do ácido 3- flúor-3- [3-flúor-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico.

Ao Intermediário 21, trans-3- [4- (clorometil)-3-fluorfenil]-N-etil-3-fluorciclobutano-carboxamida (0,482 g, 20 1,67 mmol) em DCE (16 mL) acrescentou-se trietilamina (0,69 mL, 5,01 mmol) e bromidrato de 2-S-metil pirrolidina (0,56 g, 3,35 mmol). Aqueceu-se esta mistura até 50°C durante 3 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e extinguiu-se com $NaHCO_3$ em solução aquosa saturada (200 mL) e 25 extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 200 mL) para se recuperar 600 mg de material bruto. Purificou-se este material por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCO™ de 40 g e MeOH a 5% e 10%/EtOAc, obtendo-se o composto título (400

mg, rendimento de 71%). $R_f = 0,50$ (MeOH a 15%/EtOAc); LRMS m/z Calculado para $C_{19}H_{26}F_2N_2O$, 336,4, encontrado 337,2 (M+H) APCI; 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,29 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 6,46 (br s, 1H), 5 3,86 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,29-3,15 (m, 4H), 2,86-2,71 (m, 3H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,06 (q, $J = 8,9$ Hz, 1H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,67-1,40 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 6H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ 173,9, 161,2 (d, $J_{C-F} = 246,5$ Hz), 142,8 (dd, $J_{C-F} = 24,0, 7,5$ Hz), 131,7 10 (d, $J_{C-F} = 4,5$ Hz), 126,0 (d, $J_{C-F} = 15,0$ Hz), 120,2 (dd, $J_{C-F} = 7,5, 3,0$ Hz), 111,8 (dd, $J_{C-F} = 24,0, 9,0$ Hz) 97,1 (d, $J_{C-F} = 193,9$ Hz), 59,4, 54,0, 50,2, 38,6 (dd, $J_{C-F} = 24,9, 6,4$ Hz), 34,7, 33,1, 32,9, 21,7, 19,3, 14,9.

Exemplo 60

15 Etilamida do ácido 3-flúor-3- [3-flúor-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico.

Ao Intermediário 21, trans-3-[4- (clorometil)-3-fluorfenil]-N-etil-3-fluorciclobutano-carboxamida (0,48 g, 1,67 mmol) em DCE (16 mL) acrescentou-se trietilamina (0,69 20 mL, 5,01 mmol) e bromidrato de 2-R-metil pirrolidina (0,56 g, 3,35 mmol). Aqueceu-se esta mistura até 50°C durante 3 horas. Resfriou-se a reação até a temperatura ambiente e extinguiu-se com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ (200 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 200 mL) para se recuperar 610 mg 25 de material bruto. Purificou-se este material por cromatografia de coluna flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 40 g e 5% e MeOH a 10%/EtOAc, obtendo-se o composto título (406 mg, rendimento de 72%): $R_f = 0,50$ (MeOH a 15%/EtOAc); LRMS

m/z Calculado para $C_{19}H_{26}F_2N_2O$, 336,4, encontrado 337,2 (M+H)
 APCI 1H -RMN ($CDCl_3$) δ 7,29 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J =
 7,9 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 10,8, 1,3 Hz, 1H), 6,49 (br t, J=
 5,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J= 13,2 Hz, 1H), 3,48-3,15 (m, 4H),
 5 2,86-2,71 (m, 3H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 1H),
 2,05 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,67-1,40 (m,
 2H), 1,38-1,27 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 6H); ^{13}C -RMN ($CDCl_3$) δ
 173,9, 161,2 (d, J_{C-F} = 246,5 Hz), 142,8 (dd, J_{C-F} = 23,3,
 7,5 Hz), 131,7 (d, J_{C-F} = 4,5 Hz), 126,0 (d, J_{C-F} = 15,0 Hz),
 10 120,2 (dd, J_{C-F} = 7,5, 3,0 Hz), 111,8 (dd, J_{C-F} = 24,0, 9,0
 Hz) 97,1 (d, J_{C-F} = 194,6 Hz), 59,4, 54,0, 50,2, 38,6 (dd,
 J_{C-F} = 25,6, 6,4 Hz), 34,7, 33,0, 32,9, 21,7, 19,3, 14,9.

Exemplo 61

Dimetilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-
 15 ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

A uma solução agitada de BAST (0,072g, 0,327 mmol)
 a $-78^\circ C$ em CH_2Cl_2 anidro (2 mL) acrescentou-se uma solução
 do Exemplo 31, dimetilamida do ácido 3-(3-cloro-4-pirroli-
 din-1-ilmetil-fenil)-3-hidróxi-ciclobutano-carboxílico (0,1
 20 g, 0,296 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (5 mL) gota a gota. Depois
 de 1 hora, extinguiu-se a reação a frio com uma solução a-
 quosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) e diluiu-se com CH_2Cl_2 . Se-
 pararam-se as fases e novamente extraiu-se a fase aquosa com
 CH_2Cl_2 (25 mL) e secaram-se as fases orgânicas combinadas
 25 sobre $MgSO_4$ e concentraram-se a pressão reduzida, obtendo-se
 um óleo residual. Purificou-se este óleo por cromatografia
 flash, usando-se uma coluna ISCOTM de 10 g e MeOH a
 2,5%/ CH_2Cl_2 , obtendo-se o composto título (56 mg, rendimento

de 56%). $R_f = 0,30$, (MeOH a 10%/CH₂Cl₂); LR/EM m/z Calculado para C₁₈H₂₄ClFN₂O, 338,9, encontrado 339,4 (M+H), 319,4 (M+H-HF) APCI; ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 7,9Hz, 1H), 7,39 (bs, 1H), 7,28 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,68-3,57 (m, 1H),
5 2,97 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,96-2,66 (m, 4H), 2,60-2,52 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 4H); ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 173,3, 141,8 (d, J_{C-F} = 23,5 Hz), 137,0, 134,0, 130,7, 125,8 (d, J_{C-F} = 8,3Hz), 123,2 (d, J_{C-F} = 8,0 Hz), 97,5 (d, J_{C-F} = 194,0 Hz), 56,9, 54,4, 38,6, 38,4 36,9, 35,8, 30,1 23,8.

10 Quando são possíveis isômeros cis e trans para uma modalidade do composto da fórmula da presente invenção, tanto o isômero cis como o trans incide no âmbito da invenção. São possíveis rotâmeros para uma modalidade do composto da fórmula I da presente invenção e também incidem no âmbito da
15 invenção.

Técnicas convencionais para a preparação/ isolamento dos enantiômeros individuais incluem síntese quiral a partir de um precursor opticamente puro adequado ou a resolução do racemato (ou do racemato de um sal ou derivado), usando, por exemplo, cromatografia quiral líquida de alta
20 pressão (HPLC).

Alternativamente, pode se fazer reagir o racemato (ou um precursor racêmico) com um composto adequado opticamente ativo, um álcool, por exemplo, ou, no caso em que o
25 composto da fórmula I contém uma fração ácida ou básica, um ácido ou base tal como ácido tartárico ou 1-fenil etilamina. A mistura diastereoisomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracionada e um dos di-

astereoisômeros ou ambos podem ser convertidos no(s) enantiômero(s) puro(s) correspondente(s) por meios conhecidos dos versados na técnica.

Os compostos quirais da invenção (e seus precursores quirais) podem ser obtidos na forma enantiomericamente enriquecida usando-se cromatografia, tipicamente HPLC, sobre uma resina assimétrica com uma fase móvel que consiste em um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo de 0 a 50% em volume de isopropanol, tipicamente de 2% a 20% e de 0 a 5% em volume de uma alquilamina, tipicamente 0,1% de dietilamina. A concentração do eluato resulta na mistura enriquecida.

Os conglomerados estereoisoméricos podem ser separados por técnicas conhecidas dos versados na técnica, veja, por exemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E.L. Eliel (Wiley, Nova York, 1994).

A composição da presente invenção pode ser formulada de um modo convencional usando-se um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis. A composição pode ser formulada para administração oral, bucal, intranasal, parenteral (intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, ou subcutânea, por exemplo, ou por um implante), nasal, vaginal, sublingual, retal ou tópica ou em uma forma adequada para a administração por inalação ou insuflamento.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I podem ser preparados por um ou mais de três métodos: (i) fazendo-se o composto da fórmula I reagir com o ácido ou base desejado; (ii) por remoção de um grupo prote-

tor de ácido ou base instável de um precursor do composto da fórmula I ou por abertura do anel de um precursor cíclico adequado, de uma lactona ou lactama, por exemplo, usando o ácido ou base desejado; ou (iii) por conversão de um sal do
5 composto da fórmula em um outro por reação com um ácido ou base apropriado ou por meio de uma coluna de troca de íons adequada.

Todas as três reações são tipicamente conduzidas em solução. O sal resultante pode se precipitar e ser cole-
10 tado por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal resultante pode variar de completamente ionizado para praticamente não-ionizado.

Também são incluídos no âmbito da invenção metabólitos de compostos da fórmula I, isto é, compostos formados
15 *in vivo* depois da administração do fármaco. Alguns exemplos de metabólitos de acordo com a invenção incluem: (i) nos casos em que o composto da fórmula (I) contém um grupo metila um derivado hidroximetilado seu ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$); (ii) nos casos em que o composto da fórmula (I) contém um grupo alcóxi, um derivado hidroxilado seu ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$); (iii) nos ca-
20 sos em que o composto da fórmula (I) contém um grupo amino terciário, um derivado de amino secundário seu ($-\text{NR}^a\text{R}^b \rightarrow -\text{NHR}^a$ ou $-\text{NHR}^b$); (iv) nos casos em que o composto da fórmula (I) contém um grupo amino secundário, um derivado primário
25 seu ($-\text{NHR}^a \rightarrow -\text{NH}_2$); (v) nos casos em que o composto da fórmula (I) contém um grupo amido, um derivado de ácido carboxílico seu ($-\text{CONR}^c\text{R}^d \rightarrow \text{COOH}$).

Os compostos isotopicamente rotulados da fórmula I

da presente invenção podem ser geralmente preparados conduzindo-se os procedimentos descritos nos Esquemas precedentes e/ou nos Exemplos e Preparações, substituindo um reagente isotopicamente facilmente disponível em vez de um reagente rotulado não isotopicamente.

Para a administração oral, a composição farmacêutica pode assumir a forma de comprimidos ou cápsulas preparadas por meio convencionais, por exemplo, com excipientes farmacêuticamente aceitáveis tais como agentes de aglutinação tais como amido de milho pré-gelatinizado, polivinil pirrolidona ou hidróxi propil metil celulose; cargas tais como lactose, celulose microcristalina ou fosfato de cálcio; lubrificantes tais como estearato de magnésio, talco ou sílica; desintegrantes tais como amido de batata ou glicolato de amido sódico; ou agentes umectantes tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos pelos métodos conhecidos na técnica. Os preparados líquidos para a administração oral podem assumir a forma, por exemplo, de soluções, xaropes ou suspensões, ou então eles podem ser apresentados em forma de um produto seco para ser reconstituído com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparados líquidos podem ser preparados por meios convencionais com aditivos farmacêuticamente aceitáveis, tais como agentes de suspensão tais como xarope de sorbitol, metil celulose ou gorduras hidrogenadas comestíveis; agentes emulsificantes tais como lecitina ou acácia, veículos não aquosos tais como óleo de amêndoa, ésteres oleosos ou álcool etílico; e conservantes tais como metil ou propil-p-

hidroxibenzoatos ou ácido sórbico

Para a administração bucal, a composição pode assumir a forma de comprimidos ou pastilhas formuladas de modo convencional.

5 A composição da presente invenção pode ser formulada para a administração parenteral por injeção, usando, inclusive, técnicas de cateterização ou infusão convencional. As formulações para a injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, em ampolas ou em recipientes com
10 doses múltiplas, por exemplo, com um conservante adicionado. A composição pode assumir tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e pode conter agentes de formulação tais como agentes de suspensão, estabilização e/ou dispersão. alternativamente, o ingredien-
15 te ativo ou ingredientes ativos em uma composição podem se encontrar na forma de pó para reconstituição com um veículo adequado, água estéril isenta de pirógenos, por exemplo, antes do uso. O termo "ingrediente ativo", conforme empregado no presente, se refere a um composto da fórmula I, um anta-
20 gonista de histamina H1 ou um bloqueador de reabsorção de neurotransmissores.

A composição da invenção pode também ser formulada em uma composição retal tal como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases convencionais para su-
25 positórios, tais como manteiga de cacau ou outros glicerídeos. Uma composição para administração vaginal é, de preferência, um supositório que pode conter, além do ingrediente ou ingredientes ativos, excipientes tais como manteiga de

cacau ou uma cera para supositórios. Uma composição para a administração nasal ou sublingual é também preparada com excipientes padrão bem conhecidos na técnica.

Para a administração intranasal ou para administração por inalação, a composição pode ser convenientemente fornecida na forma de uma solução ou suspensão de um recipiente com uma bomba de pulverização que é espremida ou bombeada pelo paciente ou em forma de uma apresentação em pulverizador de aerossol. de um recipiente pressurizado ou de um nebulizador, usando um propelente adequado, tal como dicloro-diflúor-metano, tricloro-flúor-metano, dicloro-tetraflúor-etano, dióxido de carbono, por exemplo, ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada provendo-se uma válvula para fornecer uma quantidade medida. O recipiente pressurizado ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do ingrediente ou ingredientes ativos. As cápsulas e cartuchos, feitos de gelatina, por exemplo, para serem usados em um inalante ou insuflador podem ser formulados contendo uma mistura em pó de um ingrediente ou ingredientes ativos e uma base em pó tal como lactose ou amido. O ingrediente ou ingredientes ativos na composição podem variar em tamanho de nanopartículas a micropartículas.

Uma dose exemplar da composição da invenção compreendendo um composto da fórmula I para administração oral, parenteral ou bucal para o ser humano adulto médio para o tratamento das condições a que se refere no presente consiste em aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg do com-

posto da fórmula I por dose unitária que poderia ser administrada, por exemplo, de 1 a 3 vezes ao dia.

Uma dose exemplar da composição da invenção compreendendo um composto da fórmula I e um antagonista de histamina H1 ou um bloqueador de reabsorção de neurotransmissor para a administração oral, parenteral ou bucal ao ser humano adulto médio para o tratamento das condições a que se refere no presente documento consiste em aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg do composto da fórmula I e de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg do antagonista de histaminas H1 ou do bloqueador de reabsorção de neurotransmissor por dose unitária que poderia ser administrada, por exemplo, de 1 a 3 vezes ao dia.

As formulações em aerossol para o tratamento das condições a que se refere no presente documento no ser humano adulto médio são de preferência de tal modo arranjadas, que cada dose medida ou "baforada" de aerossol contenha de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 1000 µg do composto da fórmula I. A dose diária total com um aerossol se encontrará dentro dos limites de aproximadamente 100 µg e aproximadamente 10 mg. A administração pode ser de diversas vezes ao dia, tal como 2, 3, 4 ou 8 vezes ao dia, dando-se, por exemplo, 1, 2 ou 3 doses de cada vez. As formulações em aerossol contendo um composto da fórmula I e um antagonista de histamina H1 ou um bloqueador de reabsorção de neurotransmissor se encontram de preferência de tal modo arranjadas, que cada dose medida ou "baforada" de aerossol contenha de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 10.000 µg do com-

posto da fórmula I e aproximadamente 100 µg a aproximadamente 30.000 µg do antagonista de histamina H1 ou do bloqueador de reabsorção de neurotransmissor. A administração pode ocorrer diversas vezes ao dia, tal como 1, 3, 4 ou 8 vezes ao dia, por exemplo, dando-se de cada vez, 1, 2 ou 3 doses, por exemplo. A composição da presente invenção compreendendo um composto da fórmula I e um antagonista de histamina H1 ou um bloqueador de reabsorção de neurotransmissor pode conter opcionalmente um veículo farmacologicamente aceitável e pode ser administrada tanto em dosagem única como em dosagens múltiplas em uma variedade de formas de dosagem diferentes, tais como comprimidos, cápsulas, pastilhas, trociscos, balas duras, pós, pulverizações, suspensão aquosa, soluções injetáveis, elixires, xaropes e semelhantes. Os veículos farmacologicamente aceitáveis incluem diluentes sólidos ou cargas, meios aquosos estéreis e diversos solventes orgânicos não tóxicos. As formulações farmacêuticas orais podem ser adequadamente adoçadas e/ou aromatizadas por meio de diversos agentes do tipo habitualmente empregado para tais fins. Em geral, o composto da fórmula I se encontra presente nestas formas de dosagem a níveis de concentração que variam de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9% em peso da composição total, isto é, em quantidades que sejam suficientes para proporcionar a dosagem unitária desejada e o antagonista de histamina H ou o bloqueador de reabsorção de neurotransmissor se encontra presente em tais formas de dosagem a níveis de concentração que variam de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 999% em peso do total da composição, isto é,

em quantidades que sejam suficientes para proporcionar a dosagem unitária desejada.

O composto da fórmula I e o antagonista de histamina H1 podem ser administrados em conjunto ou separadamente. Quando administrados separadamente, o composto da fórmula I e o antagonista de histamina H1 podem ser administrados em qualquer ordem, desde que depois da administração do primeiro dos dois ingredientes ativos, o segundo ingrediente ativo seja administrado dentro de 24 horas ou menos, de preferência dentro de 12 horas ou menos.

O composto da fórmula I e o bloqueador de reabsorção de neurotransmissor podem ser administrados em conjunto ou separadamente. Quando administrados separadamente, o composto da fórmula I e o antagonista de histamina H1 podem ser administrados em qualquer ordem, desde que depois da administração do primeiro dos dois ingredientes ativos, o segundo ingrediente ativo seja administrado dentro de 24 horas ou menos, de preferência dentro de 12 horas ou menos.

Uma relação preferida do composto da fórmula I para o antagonista de histamina H1 ou para o bloqueador de reabsorção de neurotransmissor na dosagem para a administração oral, parenteral ou bucal ao ser humano adulto médio para o tratamento das condições a que se refere no presente documento varia de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000, sendo preferível de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100.

A composição pode ser homogênea, ficando subentendido que homogênea significa que o ingrediente ou ingredien-

tes ativos estão dispersos uniformemente em toda a composição, de modo que a composição pode ser facilmente subdividida em formas de dosagem unitária igualmente efetivas, tais como comprimidos pílulas e cápsulas. Esta composição sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito no presente documento contendo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg do ingrediente ou ingredientes ativos. As formas de dosagem unitária típicas contêm de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg, tal como aproximadamente 1, 2, 5, 10, 25, 50 ou 100 mg, do ingrediente ou ingredientes ativos. Os comprimidos ou pílulas da composição inédita podem ser revestidos ou compostos de outro modo qualquer para proporcionar uma forma de dosagem que proporcione a vantagem de uma ação prolongada. O comprimido ou pílula pode compreender, por exemplo, um componente de dosagem interno e um componente de dosagem externo, sendo este último na forma de um envoltório ao redor do primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para opor resistência à desintegração dentro do estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou ter a sua liberação retardada. Uma variedade de materiais pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, incluindo tais materiais uma série de ácidos poliméricos e misturas de ácidos poliméricos com tais materiais como gomas laca, álcool cetílico e acetato de celulose.

Pode-se fazer variar a dosagem do ingrediente ativo ou ingredientes ativos na composição e os métodos da presente invenção, no entanto, é necessário que a quantidade do

ingrediente ou ingredientes ativos em tal composição sejam tais que seja obtida uma forma de dosagem adequada. A dosagem selecionada depende do efeito terapêutico desejado, da via de administração, dos compostos específicos administrados, da duração do tratamento e de outros fatores. Todos os limites de dosagem e níveis de dosagem mencionados no presente se referem a cada ingrediente ativo presente na composição farmacêutica da presente invenção, assim como aqueles usados nos métodos da presente invenção. Geralmente, níveis de dosagem entre aproximadamente 0,01 e aproximadamente 100 mg/kg do peso corporal são administrados diariamente a seres humanos e outros mamíferos. Uma faixa de dosagem preferida em seres humanos varia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por dia, o que pode ser administrado em forma de uma dose única ou dividido em múltiplas doses. Uma faixa de dosagem preferida em mamíferos diferentes dos seres humanos varia de aproximadamente 0,01 e aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal por dia, o que pode ser administrado em forma de uma dose única ou dividido em múltiplas doses. Uma faixa de dosagem mais preferida em mamíferos diferentes dos seres humanos é de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal por dia, o que pode ser administrado em forma de uma única dose ou dividido em múltiplas doses.

25 A composição farmacêutica que compreende o composto da fórmula I e o antagonista de histamina H1 ou o bloqueador de reabsorção de neurotransmissor pode ser administrados a dosagens de uma quantidade terapêuticamente efetiva do

composto da fórmula I e do segundo ingrediente ativo em dose única ou em doses divididas.

O nível de dose terapeuticamente efetiva específica para qualquer paciente específico dependerá de uma variedade de fatores que incluem o distúrbio sendo tratado e a gravidade do distúrbio; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregado; a idade. No entanto, alguma variação em dosagem necessariamente ocorrerá, dependendo das condições do paciente que estiver sendo tratado. O responsável pela administração, determinará eventualmente a dose apropriada para o paciente individual.

As quantidades de dosagem apresentadas nesta descrição e nas reivindicações apenas podem ser usadas, por exemplo, para um paciente humano médio que tem um peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg. O clínico versado na técnica prontamente será capaz de determinar qualquer variação na quantidade de dosagem que possa ser necessária para um paciente cujo peso incida fora da faixa de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg, com base no histórico médico do paciente. As combinações farmacêuticas podem ser administradas em um regime de até 6 vezes ao dia, de preferência de 1 a 3 vezes ao dia, tal como 2 vezes ao dia ou uma vez ao dia.

Determinação da Atividade Biológica.

A afinidade *in vitro* dos compostos da presente invenção com os receptores de histamina H3 do rato ou humana pode ser determinada de acordo com o procedimento abaixo. Homogeneiza-se cérebro frontal congelado do rato ou cérebro

frontal pós-morte humano congelado em 20 volumes de 50 mM de Tris HCl frio contendo 2mM de MgCl₂ (pH até 7,4 a 4 °C). O homogenato é então centrifugado a 45.000 G durante 10 minutos. O sobrenadante é decantado e o grânulo da membrana é ressuspenso em Polytron em 50 mM de Tris HCl contendo 2 mM de MgCl₂ (pH até 7,4 a 4 °C) e novamente é centrifugado. O grânulo final é ressuspenso em 50 mM de Tris HCl contendo 2mM de MgCl₂ (pH até 7,4 a 25 °C) a uma concentração de 12 mg/mL. Preparam-se diluições de compostos em 10% de DMSO/50 mM de tampão de Tris (Ph 7,4) (a 10 x A concentração final, de modo que a concentração final de DMSO seja 1%). Iniciam-se incubação com a adição de membranas (200 microlitros) a placas de polipropileno de 96 poços de fundo em V contendo 25 microlitros das diluições do fármaco e 25 microlitros do radioligante (concentração final de 1nM de 3H-N-metil-histamina). Depois de 1 hora de incubação filtram-se rapidamente amostras de ensaio através de filtros Whatman GF/B e enxágua-se com tampão Tris a 50 mM gelado (pH 7,4) usando-se um coletor de células Skatron. A radioatividade é quantificada usando-se um contador de cintilações BetaPlate. A porcentagem de inibição da ligação específica pode então ser calculada.

Os versados na técnica poderiam adaptar o procedimento acima a outros ensaios.

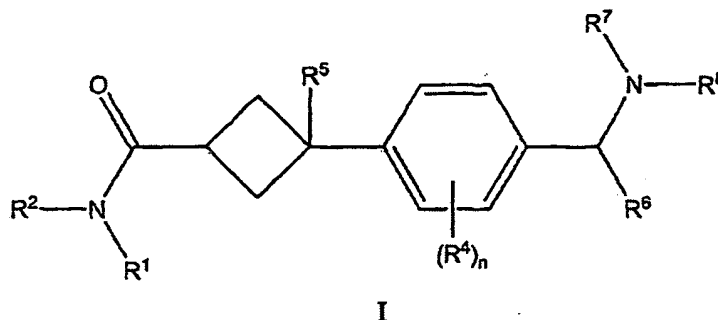
25 Tabela 1. Ligação ao Receptor de Histamina H3 do Rato

Exemplo #	rH3 Ki (nM)
-----------	-------------

9	18,9
11	24,1
13	10,1
15	44,1
16	20,7
23	28,8
46	10,9
50	32,3
55	10,1

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula I



- ou um sal farmacêuticamente aceitável seu, em que:
- 5 cada um de R¹ e R² é independentemente selecionado do grupo que consiste em
- hidrogênio;
 - alquila C₁-C₈ opcionalmente substituída com 1 a 4 halogênios;
 - 10 grupo alquila C₁-C₄ opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em OH, um a quatro grupos alquila C₁-C₄, cicloalquila C₃-C₇, dialquil (C₁-C₄)-amino, arila C₆-C₁₄ opcionalmente substituído com um halogênio e opcionalmente substituída com arilóxi C₆-C₁₀ op-
 - 15 cionalmente substituído com um ou dois halogênios, e heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituído com um grupo arila C₆-C₁₀ e opcionalmente substituído com um a três grupos alquila C₁-C₄;
 - cicloalquila C₃-C₇;
 - 20 arila C₆-C₁₄;
 - alquil(C₀-C₃)-O-alquila(C₁-C₃) opcionalmente substituí-

da com alquila C_1-C_3 ;

-alquil(C_1-C_3)-C(=O)O-alquila (C_1-C_3);

heterocicloalquila de 3-8 membros opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquil(C_1-C_4)carbonila;

5 arilsulfonila C_6-C_{10} opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila C_1-C_2 ;

heteroarila de 5-10 membros; e

10 aril(C_6-C_{14})-alquilenos(C_0-C_4)-O-alquila C_0-C_4 , sendo cada alquila C_0-C_4 e cada alquilenos C_0-C_4 opcionalmente substituído com um a quatro grupos alquila C_1-C_4 ;

ou opcionalmente R^1 e R^2 , tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados formam um anel alifático saturado ou insaturado de 4, 5, 6 ou 7 membros, sendo que um dos carbonos no anel alifático opcionalmente substituído por
 15 O, S, NR^3 , ou CO, e sendo o anel opcionalmente fundido a um arileno C_6-C_{10} e sendo opcionalmente substituído no carbono do anel com um substituinte selecionado do grupo que consiste em

20 -OH, heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituída com um ou mais halogênios e opcionalmente substituído com um ou mais grupos alquila C_1-C_2 ,

alcóxi C_1-C_4 opcionalmente substituído com um ou mais grupos alcóxi C_1-C_2 e opcionalmente substituído com um ou mais grupos dialquil(C_1-C_4)-aminocarbonila, e

25 sendo um ou dois grupos alquila C_1-C_4 opcional e independentemente substituído com um ou mais grupos alcóxi C_1-C_2 ;

em que

R^3 é

hidrogênio;

alquila C_1-C_8 opcionalmente substituído com 1 to 4 halogênios;

5 heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituída com um substituinte selecionado do grupo que consiste em halogênio, alquila C_1-C_4 , alcóxi C_1-C_2 , arila C_6-C_{10} , alquil(C_1-C_4)-aminocarbonila, e ciano;

10 grupo alquila C_1-C_4 opcionalmente substituído com um substituinte selecionado do grupo que consiste em alcóxi(C_1-C_2)carbonila, heteroarila de 5-10 membros opcionalmente substituída com um ou mais grupos alquila C_1-C_2 , um a quatro grupos alquila C_1-C_4 , cicloalquila C_3-C_7 , e arila C_6-C_{14} ;

15 arila C_6-C_{10} opcionalmente substituída com um ou dois grupos alquila C_1-C_2 ;

alquil(C_1-C_4)carbonila;

20 ou aril(C_6-C_{14})-alquilen(C_0-C_4)-O-alquila C_0-C_4 , sendo cada alquila C_0-C_4 e cada alquilen C_0-C_4 opcionalmente substituído com um a quatro alquila C_1-C_4 ;

R^4 é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_4 , alcoxila C_1-C_4 , halogênio, nitrila, $-SO_2C_1-C_4$, $-SO_2NHC_1-C_4$, e $-C(=O)NHC_1-C_4$;

n é 0, 1, 2, 3, ou 4;

25 R^5 é OH, -O-alquila(C_1-C_3), halogênio ou hidrogênio;

R^6 é hidrogênio, alquila C_1-C_4 opcionalmente substituída com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquil(C_3-C_7)-alquila C_0-C_4 ;

R^7 é hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituída com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquila C_3-C_7 -alquila C_0-C_4 , sendo cada C_0-C_4 opcionalmente substituído com um a quatro grupos alquila C_1-C_4 e;

5 R^8 é hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituída com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquil(C_3-C_7)alquila C_0-C_4

ou opcionalmente R^7 e R^8 , juntamente com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de
10 4, 5, 6, ou 7 membros, sendo anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquila C_1-C_4 ; e sendo um dos carbonos do anel heterocíclico que é separado por pelo menos dois átomos do nitrogênio no anel heterocíclico é opcionalmente substituído por O, S, NR^9 , ou C=O, em que R^9 é
15 hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituída com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquil(C_3-C_7)-alquila C_0-C_4 , e sendo cada alquila C_0-C_4 opcionalmente substituída com um a quatro grupos alquila C_1-C_4 .

2. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^7 e R^8 , tomados
20 em conjunto com o nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterocíclico de 4, 5, 6 ou 7 membros, sendo o anel heterocíclico opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquila C_1-C_4 ; e sendo um dos carbonos do anel heterocíclico que é separado por pelo menos dois átomos do nitrogênio no anel heterocíclico é opcionalmente substituído por O,
25 S, NR^9 , ou C=O, sendo R^9 hidrogênio, alquila C_1-C_8 opcionalmente substituída com 1 a 4 halogênios, ou cicloalquil(C_3-

C₇)-alquila C₀-C₄, e sendo cada alquila C₀-C₄ opcionalmente substituída com um a quatro grupos alquila C₁-C₄.

3. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R⁷ e R⁸, tomados em conjunto com o nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um heterociclo saturado de 5 ou 6 membros.

4. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 3, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o heterociclo saturado é um grupo pirrolidinila.

10 5. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R¹ é hidrogênio; R⁴ e R⁵ são independentemente hidrogênio ou F; R⁶ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆.

15 6. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R⁵ é H ou F.

7. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R⁵ é H ou F.

20 8. Isômero cis ciclobutílico ou trans ciclobutílico, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta fórmula I, como definida na reivindicação 1.

9. Isômero cis ciclobutílico ou trans ciclobutílico, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta fórmula I, como definida na reivindicação 2.

25 10. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

Dimetilamida do ácido cis-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

cis- [3- (3-Flúor-4-pirrolidin -1-ilmetil -fenil)-
ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Etil -metil-amida do ácido cis-3- (3- flúor -4-
pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

5 Metilamida do ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-
ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido cis-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-
ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

10 Dimetilamida do ácido cis-3-(2,3-dicloro-4-pirro-
lidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido cis-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-
ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Isobutil-amida do ácido cis-3-(3-flúor-4-pirroli-
din-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

15 cis-(3-Aza-biciclo [3.2.2]non-3-il)-[3-(3-flúor-4-
pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-metanona;

Dimetilamida do ácido trans-3-(3-flúor-4-pirroli-
din-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

20 trans- [3- (3-Flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-
ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Etil-metil-amida do ácido trans-3- (3- flúor-4-
pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutanocarboxílico;

Metilamida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-
1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

25 Metilamida do ácido trans-3-(3-flúor-4-pirrolidin-
1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

trans-{3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-
fenil]-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido trans -3- (2,3- dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido trans-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

5 Isobutilamida do ácido trans-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

trans-(3-Aza-biciclo [3.2.2]non-3-il)-[3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-metanona;

10 cis-[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

cis- [3- (3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;

15 Isobutil-metil-amida do ácido cis-3- (3- cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Ciclopropilmetil-amida do ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

20 cis-[3-(3,5-Diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Metilamida do ácido cis-3-(2,6-diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Isobutil-amida do ácido cis-3- (5-cloro-2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutanocarboxílico;

25 Etilamida do ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Metil- (tetraidro-piran-4-ilmetil) -amida do ácido cis-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-

carboxílico;

Metilamida do ácido cis-3- flúor-3- (3- flúor-4-
pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

5 cis-{3-[3-Cloro-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-
fenil]-3-flúor-ciclobutil}-pirrolidin-1-il-metanona;

Ciclopropilmetil- metil- amida do ácido cis-3-(3-
cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-
carbo-xílico;

10 Dimetilamida do ácido cis-3- flúor-3- (3-flúor-4-
pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido cis-3-flúor-3-[3-flúor-4-((S)-
2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

15 cis- [3- (3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-
flúor-ciclobutil]-(2,3-diidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-
metanona;

Etilamida do ácido cis-3-flúor-3-(3-flúor-4-pirro-
lidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano carboxílico;

Etil-metil-amida do ácido cis-3-flúor-3-(3-flúor-
4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

20 Metil- (3-metil-piridin-2-ilmetil)-amida do ácido
cis-3- (3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclo-
butano-carboxílico;

Etilamida do ácido cis-3-flúor-3-[3-flúor-4-((R)-
2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

25 Isobutil-amida do ácido cis-3-flúor-3-(3-flúor-4-
pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

cis-[3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-
ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

cis- [3-Flúor-3- (3- flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido cis-3-(2,3-dicloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

5 trans- [3-Flúor-3-(3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Dimetilamida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

10 trans-[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-piperidin-1-il-metanona;

Isobutil-metil-amida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Ciclopropilmetil-amida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

15 trans-[3- (3,5-Diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

Metilamida do ácido trans-3-(2,6-diflúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

20 Isobutil-amida do ácido trans-3-(5-cloro-2-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

25 Metil- (tetraidro-piran-4-ilmetil)-amida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

Metilamida do ácido trans-3- flúor-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

trans- {3- [3-Cloro-4- ((R) -2-metil-pirrolidin-1-

ilmetil)-fenil]-3-flúor-ciclobutil)-pirrolidin-1-il-metanona;

Ciclopropilmetil-metil-amida do ácido trans-3- (3-cloro -4-pirrolidin -1-ilmetil-fenil) -3- flúor-ciclobutano-carboxílico;

5 Dietilamida do ácido trans-3-flúor-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Etilamida do ácido trans-3-flúor-3-[3-flúor-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

10 trans-[3-(3-Cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutil]-(2,3-diidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-il)-metanona;

Etilamida do ácido trans-3- flúor-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

15 Etil-metil- amida do ácido trans-3- flúor-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

Metil- (3-metil-piridin-2-ilmetil) -amida do ácido trans-3-(3-cloro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico;

20 Etilamida do ácido trans-3-flúor-3- [3- flúor-4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-ciclobutano-carboxílico;

Isobutil-amida do ácido trans-3-flúor-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutano-carboxílico;

25 trans-[3-Flúor-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona;

trans-[3-Flúor-3- (3-flúor-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-ciclobutil]-pirrolidin-1-il-metanona; e

Dimetilamida do ácido trans-3- (2,3- Dicloro -4-

pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-3-flúor-ciclobutano-carboxílico.

11. Uso de um composto da fórmula I conforme descrito na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio ou condição que pode ser tratado antagonizando-se os receptores de histamina-3.

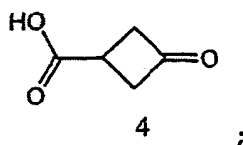
12. Uso, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é selecionado do grupo que consiste em depressão, distúrbios do humor, esquizofrenia, distúrbios de ansiedade, doença de Alzheimer, distúrbio de déficit de atenção, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbios psicóticos, distúrbios do sono, obesidade, tontura, epilepsia, doença de movimento, doenças respiratórias, alergia, respostas das vias respiratórias induzidas por alergia, rinite alérgica, congestão nasal, congestão alérgica, congestão, hipotensão, doença cardiovascular, doenças do trato GI, hiper e hipo motilidade e secreção ácida do trato gastrintestinal.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio ou condição é selecionado do grupo que consiste em distúrbios de ansiedade, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade, distúrbio de déficit de atenção, doenças respiratórias, obesidade, distúrbios cognitivos e distúrbios psicóticos.

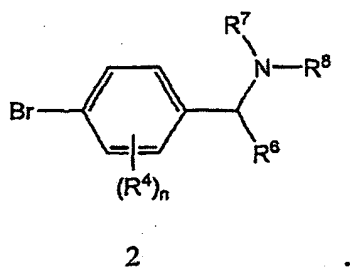
14. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, o distúrbio ou condição consiste em uma doença respiratória selecionada do grupo que consiste em síndrome de angústia respiratória de adulto, síndrome de an-

gústia respiratória aguda, bronquite, bronquite crônica, doença obstrutiva pulmonar crônica, fibrose cística, asma, enfisema, rinite e sinusite crônica.

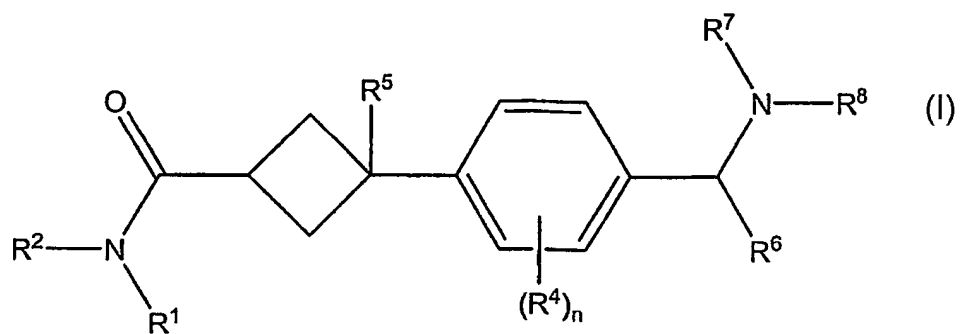
15. Processo para a preparação de um composto de da fórmula I, como definida na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a etapa de reagir um composto da fórmula 4,



com um reagente organo-metálico derivado de um composto da fórmula 2,

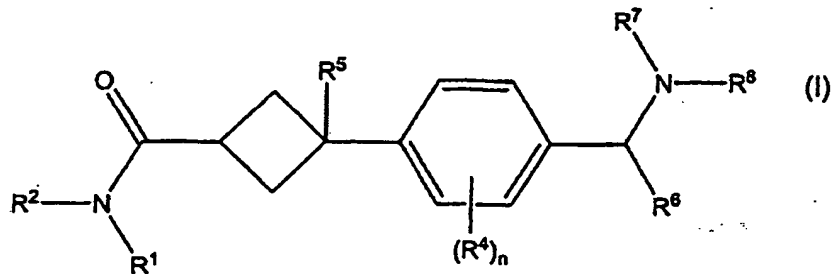


10 seguida pela formação direta de amida, obtendo-se um composto da fórmula I.



RESUMO

"ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HISTAMINA-3"



A presente invenção é voltada a um composto da fórmula I conforme definida no presente documento, ou a um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; a uma composição farmacêutica contendo um composto da fórmula I, a um processo de preparação de um composto da fórmula I, o uso de composto de fórmula I para preparação de um medicamento para tratar um distúrbio ou condição que pode ser tratada antagonizando-se os receptores de histamina-H3, e o uso de composto de fórmula I para preparação de um medicamento para tratar um distúrbio ou condição selecionada do grupo que consiste em depressão, distúrbios do humor, esquizofrenia, distúrbios de ansiedade, doença de Alzheimer, transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (ADHD), distúrbios psicóticos, distúrbios cognitivos, distúrbios do sono, obesidade, tontura, epilepsia, doença do movimento, doenças respiratórias, alergia, respostas das vias respiratórias induzidas por alergia, rinite alérgica, congestão nasal, congestão alérgica, congestão, hipotensão, doença cardiovascular, doenças do trato GI, hiper e hipo motilidade e secreção acida do trato gastrointestinal.