



(11) Número de Publicação: PT 946545 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07D401/06 A C07D401/14 B
C07D413/14 B C07D405/14 B
A61K031/445 B A61K031/495 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.11.21

(30) Prioridade: 1996.12.19 US 794157
1997.11.17 US 971891

(43) Data de publicação do pedido:
1999.10.06

(45) Data e BPI da concessão:
2001.09.05

(73) Titular(es):

AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.
ROUTE 202-206, P.O. BOX 6800 BRIDGEWATER, NJ 08807-0800 US

(72) Inventor(es):

GEORGE D. MAYNARD
TIMOTHY P. BURKHOLDER
ELISABETH M. KUDLACZ

US
US
US

(74) Mandatário(s):

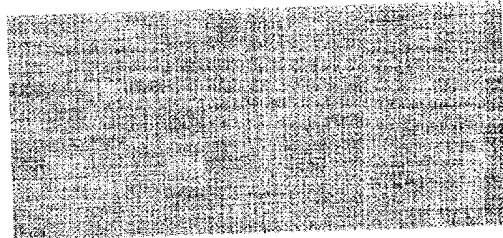
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: NOVOS DERIVADOS DE CARBOXAMIDAS CÍCLICAS SUBSTITUÍDOS POR RADICAIS CARBOXI

(57) Resumo:

NOVOS DERIVADOS DE CARBOXAMIDAS CÍCLICAS SUBSTITUÍDOS POR
RADICAIS CARBOXI



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
 Telef.: 01 888 51 51 / 2 / 3
 Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

REF.: 300540



INSTITUTO NACIONAL
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|--|--------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/> | | MOD. UTI. <input type="checkbox"/> | | MOD. IND. <input type="checkbox"/> | | DES. IND. <input type="checkbox"/> | | TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/> | | CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51) | |
| N.º 946.545 (11) | | N.º Objectos <input type="checkbox"/> | | N.º Desenhos <input type="checkbox"/> | | DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22) | | | | | |
| REQUERENTE (71) Aventis Pharmaceuticals Inc., norte-americana, industrial, com sede em Route 202-206, P.O. Box 6800 Bridgewater, NJ 08807-0800, Estados Unidos da América | | | | | | | | | | | |
| CÓDIGO POSTAL _____ | | | | | | | | | | | |
| INVENTOR(ES)/AUTOR(ES) (72) BURKHOLDER, TIMOTHY P.; MAYNARD, GEORGE D. e KUDLACZ, ELISABETH, M. | | | | | | | | | | | |
| REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30) | | | | | | FIGURA (para interpretação do resumo) | | | | | |
| DATA DO PEDIDO | | PAÍS DE ORIGEM | | N.º DO PEDIDO | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| EPIGRAFE (54) "NOVOS DERIVADOS DE CARBOXAMIDAS CÍCLICAS SUBSTITUÍDOS POR RADICAIS CARBOXÍ" | | | | | | | | | | | |
| RESUMO (max. 150 palavras) (57) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| A presente invenção diz respeito a novos derivados de carboxamidas cíclicas | | | | | | | | | | | |

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

AGÊNCIA BRASILEIRA DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 01 888 10 78 • Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

| | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| PAT. INV. | MOD. UTI. | MOD. IND. | DES. IND. | TOP. SEMIC. | CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| N.º <input type="text"/> | | N.º Objectos <input type="text"/> N.º Desenhos <input type="text"/> | | | |
| N.º <input type="text"/> | | DATA DO PEDIDO <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | | | |

RESUMO (continuação) (57)

substituídos por radicais carboxi de fórmula geral (1), aos seus estereoisómeros e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e à sua utilização como antagonistas do receptor da taquiquinina. Tais antagonistas são úteis no tratamento de doenças mediadas pela taquiquinina e condições descritas na presente memória descritiva incluindo: asma, tosse e bronquite.

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS



28

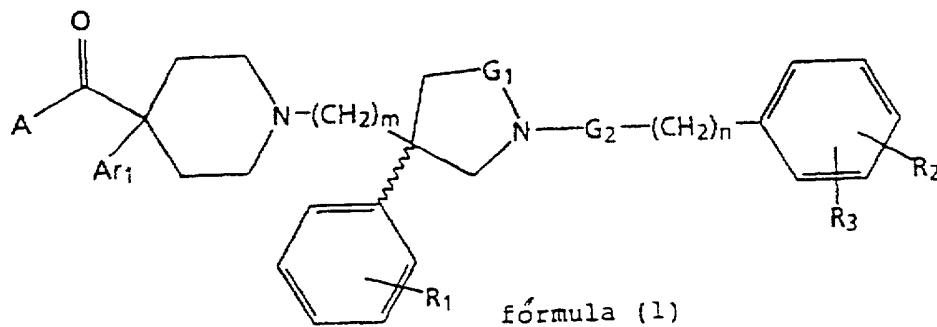
Descrição

“Novos derivados de carboxamidas cíclicas substituídos por radicais carboxi”

A presente invenção diz respeito a novos derivados de carboxamidas cíclicas substituídos por radicais carboxi (no seguimento referidos como compostos ou compostos de fórmula geral (1)), aos seus estereoisómeros, aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e à sua utilização como antagonistas do receptor da taquiquinina. Tais antagonistas são úteis no tratamento de doenças mediadas pela taquiquinina e condições descritas na presente memória descritiva incluindo: asma, tosse e bronquite.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a novos derivados de carboxamidas cíclicas substituídos por radicais carboxi de fórmula geral (1):



na qual

o símbolo G_1 representa um grupo CH_2 ou $C(O)$;

o símbolo G_2 representa um grupo CH_2 ou $C(O)$;

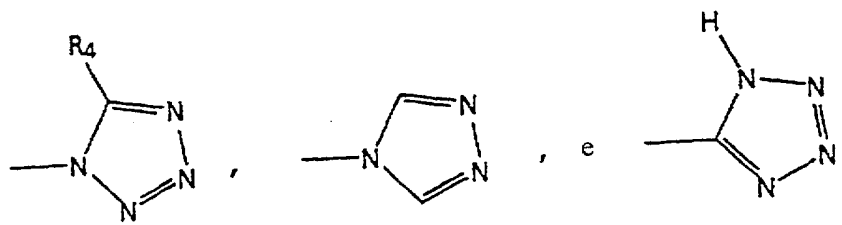
o símbolo m representa o número 2 ou 3;

o símbolo n representa o número 0 ou 1;

o símbolo R_1 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo R_2 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e de halogéneo ou grupos ciano, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou o radical escolhido de entre o grupo que consiste em



em que

o símbolo R_4 é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_1-C_4 e $-CF_3$;

o símbolo Ar_1 representa um radical escolhido de entre o grupo que consiste em



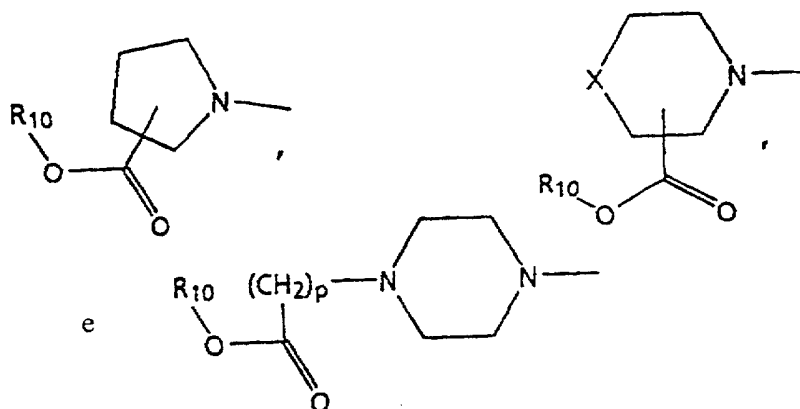
em que

o símbolo R_8 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

288

o símbolo R_9 representa 1 a 2 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo A representa um radical escolhido de entre o grupo que consiste em



em que

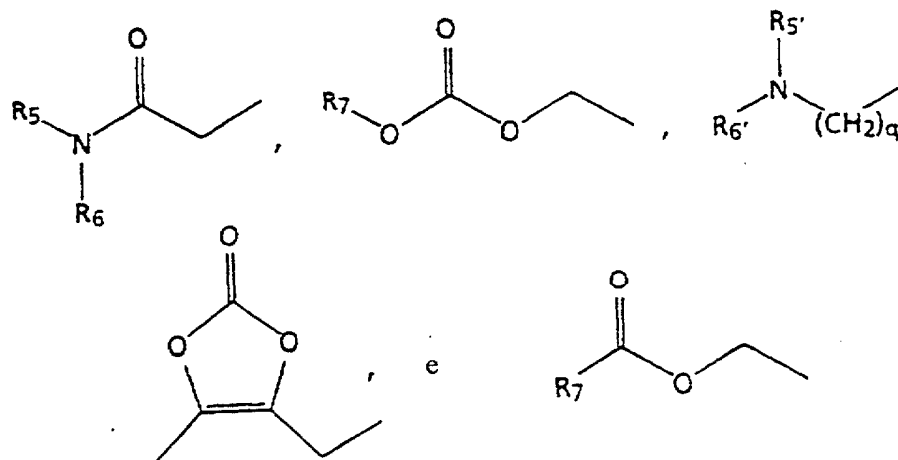
o símbolo p representa o número 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo X representa um grupo $-O-$, $-S(O)_k$ ou $-CH_2-$;

em que o símbolo k representa o número 0, 1 ou 2;

o símbolo R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 ou um radical escolhido de entre o grupo que consiste em

258



em que

o símbolo q representa o número 2 ou 3;

o símbolo R₅ representa um grupo alquilo C₁-C₄ ou -(CH₂)₂OH;

o símbolo R₆ representa um grupo alquilo C₁-C₄, -(CH₂)₂OH ou -(CH₂)₂N(CH₃)₂;

o símbolo R_{5'} representa um grupo alquilo C₁-C₄;

o símbolo R_{6'} representa um grupo alquilo C₁-C₄;

o símbolo R₇ representa um grupo alquilo C₁-C₆;

com a condição de quando o símbolo G₁ representa um grupo de fórmula -C(O)- então o símbolo G₂ representa um grupo de fórmula -CH₂-;

com a condição ainda de quando o símbolo G₂ representa um grupo de fórmula -C(O)- então o símbolo G₁ representa um grupo de fórmula -CH₂-;

os seus estereoisômeros e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Conforme será apreciado por um técnico com conhecimentos normais na matéria, os compostos de fórmula geral (1) existem sob a forma de estereoisômeros. Qualquer referência no presente pedido de patente de invenção a um dos compostos de fórmula geral (1) pretende significar que engloba os estereoisômeros específicos

ou uma mistura de estereoisómeros. Quando indicado, os compostos seguem a designação (+) e (-) ou a designação de Cahn-Ingold-Prelog de (R) e (S) para a estereoquímica dos compostos representados pela fórmula geral (1) e os seus intermediários. Reconhece-se especificamente que os novos derivados de carboxamidas cíclicas substituídos por radicais carboxi de acordo com a presente invenção são assimétricos na posição 3 da pirrolidina 3,3-dissubstituída e podem existir na configuração (R) ou (S) ou podem ser uma sua mistura. Reconheceu-se também especificamente que os novos derivados de carboxamidas cíclicas substituídos de acordo com a presente invenção podem ser assimétricos no ponto de ligação do substituinte carboxi na carboxamida cíclica e, quando assimétricos nesse ponto de ligação, o substituinte carboxi pode encontrar-se quer na configuração (R) ou (S) ou pode ser uma sua mistura.

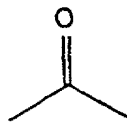
Pode preparar-se os estereoisómeros específicos mediante síntese estereoespecífica utilizando materiais iniciais enantiomericamente puros ou enantiomericamente enriquecidos. Os estereoisómeros específicos de qualquer dos materiais iniciais ou produtos iniciais podem ser desdobrados e isolados por técnicas conhecidas na especialidade, tais como cromatografia sobre fases estacionárias quirais, resolução enzimática ou recristalização fraccionada de sais de adição formados por reagentes utilizados para essa finalidade. Os métodos úteis de desdobramento e de isolamento de estereoisómeros específicos são conhecidos na especialidade e encontram-se descritos em Stereochemistry of Organic Compounds, E. L. Eliel e S. H. Wilen, Wiley (1994) e Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, A. Collet, e S. H. Wilen, Wiley (1981).

258

Como é facilmente evidente para um perito na especialidade alguns compostos de fórmula geral (1) podem existir como tautómeros. Qualquer referência no presente pedido de patente de invenção a um dos tautómeros dos compostos de fórmula geral (1) pretende significar que engloba qualquer forma tautomérica e as suas misturas.

Tal como utilizados no presente pedido de patente de invenção:

- a) o termo "halogéneo" refere-se a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo;
- b) a expressão "alquilo C₁-C₆" refere-se a um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo entre 1 e 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etc;
- c) a expressão "alquilo C₁-C₄" refere-se a um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada que contém entre 1 e 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, etc;
- d) a expressão "alcoxi C₁-C₆" refere-se a um radical alcoxi de cadeia linear ou ramificada que contém entre 1 e 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc;
- e) a designação "-C(O)-" ou "C(O)" refere-se a um grupo carbonilo de fórmula:



- f) a designação

.. ~~~~~ ..

refere-se a uma ligação para a qual a estereoquímica não se encontra designada;

238

g) a designação

"——"

refere-se a uma ligação que se salienta para fora do plano do papel;

h) a designação

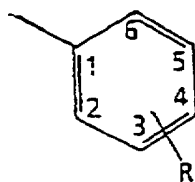
"....."

refere-se a uma ligação que se salienta para trás do plano do papel;

i) tal como utilizados nas preparações e exemplos os termos que se seguem têm os significados indicados; "ng" refere-se a nanogramas; "µg" refere-se a microgramas; "mg" refere-se a miligramas; "g" refere-se a gramas; "kg" refere-se a quilogramas; "nmole" ou "nmol" refere-se a nanomoles; "mmol" refere-se a milimoles; "mol" refere-se a moles; "µL" refere-se a microlitros; "mL" refere-se a mililitros; "L" refere-se a litros; "R_f" refere-se a factor de retenção; "°C" refere-se a graus Celsius; "P.E." refere-se ao ponto de ebulição; "mm de Hg" refere-se a pressão em milímetros de mercúrio; "P.F." refere-se ao ponto de fusão; "dec" refere-se a decomposição; "[α]_D²⁰" refere-se à rotação específica da linha D do sódio a 20°C obtida numa célula de 1 decímetro; "c" refere-se à concentração em g/mL; "nM" refere-se a nanomolar; "µM" refere-se a micromolar; "mM" refere-se a milimolar; "M" refere-se a molar; "psi" refere-se a libras por polegada quadrada; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alta resolução; "HRMS" refere-se a um espectro de massa de alta resolução; "THF" refere-se a tetra-hidrofurano; "salmoura" refere-se a uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio; "L.O.D." refere-se à perda por secagem; "AIBN" refere-se a 2,2'-azobisisobutironitrilo; "µCi" refere-se a microcuries; "i.p." refere-se a intraperitonealmente; "i.v." refere-se a intravenosamente; e "DPM" refere-se a desintegrações por minuto;

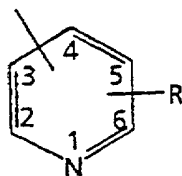
238

j) pela designação



deve entender-se que o radical se encontra ligado na posição 1 e que o substituinte ou os substituintes representados pelo símbolo R podem encontrar-se ligados em qualquer das posições 2, 3, 4, 5 ou 6;

k) a designação



refere-se a um grupo piridilo ou piridilo substituído e deve entender-se que o radical pode encontrar-se ligado em qualquer das posições 2, 3 ou 4, e deve entender-se ainda que quando o radical se encontra ligado na posição 2 o substituinte ou os substituintes representados pelo símbolo R podem encontrar-se ligados em qualquer das posições 3, 4, 5 ou 6, e que quando o radical se encontra ligado na posição 3 o substituinte ou os substituintes representados pelo símbolo R podem encontrar-se ligados em qualquer das posições 2, 4, 5 ou 6, e quando o radical se encontra ligado na posição 4 o substituinte ou os substituintes representados pelo símbolo R podem encontrar-se ligados em qualquer das posições 2, 3, 5 ou 6;

l) a expressão “excesso enantiomérico” ou “ee” refere-se à percentagem pela qual um enantiómero, E1, se encontra em excesso numa mistura de dois enantiómeros, E1 mais E2, tal que

238

$$\{(E1 - E2) \div (E1 + E2)\} \times 100\% = ee;$$

m) a expressão "os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" refere-se quer a um sal de adição de ácido ou a um sal de adição básico.

A expressão "sais de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" pretende-se que seja aplicada a qualquer sal de adição de ácido orgânico ou inorgânico não tóxico dos compostos de base representados pela fórmula geral (1). Ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais apropriados incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e sais de metal ácidos tais como ortofosfato de mono-hidrogénio e sódio e sulfato de hidrogénio e potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais apropriados incluem os ácidos mono-, di- e tricarboxílicos. Ilustrativos de tais ácidos são, por exemplo, o ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidroxi-benzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 2-fenoxi-benzóico, p-tolueno-sulfónico e ácidos sulfónicos tais como o ácido benzeno-sulfónico, o ácido metano-sulfónico, o ácido etano-sulfónico e o ácido 2-hidroxietano-sulfónico. Tais sais podem existir quer numa forma hidratada ou numa forma substancialmente anidra. De uma maneira geral, os sais de adição de ácido desses compostos são solúveis em água e vários solventes orgânicos hidrofílicos e que, em comparação com as suas formas de base livre, demonstram, de uma maneira geral, pontos de fusão mais elevados.

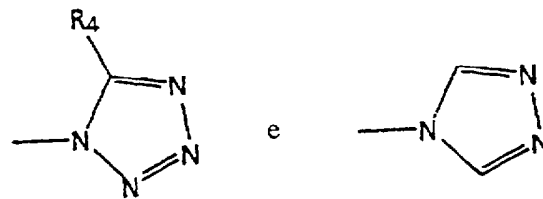
A expressão "sais de adição básicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico" destina-se a aplicar-se a quaisquer sais de adição básicos orgânicos ou inorgânicos não tóxicos dos compostos representados pela fórmula geral (1). Bases ilustrativas que formam sais apropriados incluem hidróxidos de metal alcalino ou de

metal alcalino-terroso tais como hidróxidos de sódio, potássio, cálcio, magnésio ou bário; amoníaco e aminas orgânicas alifáticas, alicíclicas ou aromáticas tais como metilamina, dimetilamina, trimetilamina e picolina. Podem formar-se tanto os sais mono-básicos como os sais di-básicos com esses compostos.

Tal como com qualquer grupo de compostos estruturalmente afins que possuem uma utilidade particular, prefere-se determinados grupos e configurações para os compostos de fórmula geral (1) na sua aplicação de uso final.

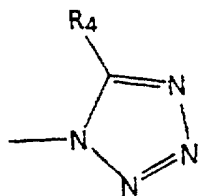
As formas de realização preferidas da fórmula geral (1) são indicadas a seguir:

- 1) Prefere-se os compostos em que o símbolo m representa o número 2;
- 2) Prefere-se os compostos em que o símbolo n representa o número 0;
- 3) Prefere-se os compostos em que o símbolo G_1 representa um grupo $-CH_2-$ e o símbolo G_2 representa um grupo $-C(O)-$;
- 4) Prefere-se ainda mais os compostos em que o símbolo m representa o número 2, o símbolo n representa o número 0, G_1 representa um grupo $-CH_2-$ e o símbolo G_2 representa um grupo $-C(O)-$;
- 5) Prefere-se os compostos em que o símbolo R_1 representa um grupo 3,4-dicloro;
- 6) Prefere-se os compostos em que o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio e o símbolo R_2 representa um grupo 3,4,5-trimetoxi;
- 7) Para os compostos em que o símbolo R_3 não representa um átomo de hidrogénio, prefere-se os compostos em que o símbolo R_3 representa um radical escolhido de entre o grupo



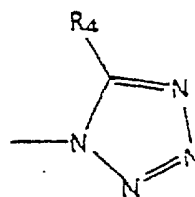
em que o símbolo R_4 tem os significados definidos antes;

- 8) Para os compostos em que o símbolo R_3 não representa um átomo de hidrogénio, prefere-se ainda mais os compostos em que o símbolo R_3 representa o radical de fórmula geral



na qual o símbolo R_4 tem os significados definidos antes;

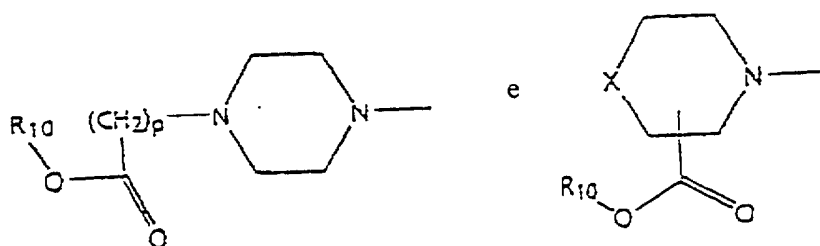
- 9) Para os compostos em que o símbolo R_3 não representa um átomo de hidrogénio, são ainda mais preferidos os compostos em que o símbolo R_2 representa um grupo 2-metoxi e o símbolo R_3 se encontra na posição 5 e representa o radical de fórmula geral



na qual o símbolo R_4 tem os significados definidos antes;

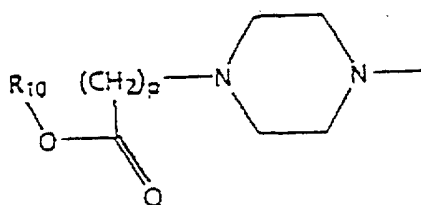
- 10) Prefere-se os compostos em que o símbolo A representa um radical escolhido de entre os grupos de fórmula geral

238



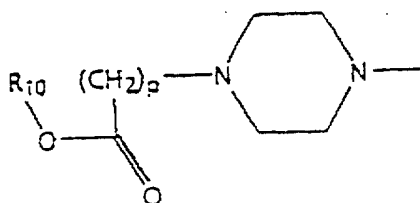
em que os símbolos R_{10} , p e X têm os significados definidos antes;

11) São ainda mais vantajosos os compostos em que o símbolo A representa o radical de fórmula geral



na qual os símbolos R_{10} e p têm os significados definidos antes;

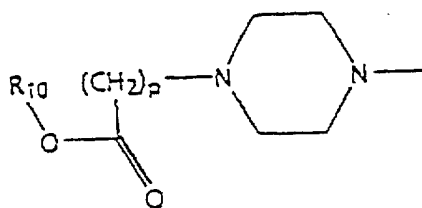
12) São ainda mesmo mais preferidos os compostos em que o símbolo A representa o radical de fórmula geral



na qual o símbolo p representa o número 1 e o símbolo R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 ;

13) Os mais vantajosos são os compostos em que o símbolo A representa o radical de fórmula geral

258



na qual o símbolo p representa o número 1 e o símbolo R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo etilo.

Deve entender-se que podem seleccionar-se outras formas de realização preferidas da fórmula geral (1) mediante a escolha de uma ou mais das formas de realização preferidas 1 até 13 de fórmula geral (1) ou mediante referência aos exemplos indicados mais adiante.

Ilustrativos dos compostos englobados pela presente invenção incluem os seguintes. Deve entender-se que os exemplos englobam tanto os isómeros (R) como os isómeros (S) do composto em qualquer das posições 3 da pirrolidina 3,3-dissubstituída e, quando aplicável, no ponto de ligação do substituinte carboxi na carboxamida cíclica e nas suas misturas. Pretende-se que esta lista seja meramente representativa e não limite de modo nenhum o âmbito da presente invenção:

- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3-clorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3-fluorofenil)-pirrolidina;

288

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-trifluormetilfenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetilfenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3-metoxifenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(4-clorobenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3-(2-propiloxi)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

288

1-(2-metoxi-5-(5-trifluorometil-1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-tetrazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,5-bis-(trifluorometil)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(3-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,5-bis-(trifluorometil)-benzoil)-3-(3-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-propil)-3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

238

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

238

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3-clorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3-fluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-trifluormetilfenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetilfenil)-pirrolidina;

235

- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimctoxifenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3-metoxifenil)-pirrolidina;
- 1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(4-clorobenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3-(2-propiloxi)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(5-trifluormetil-1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

258

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,5-bis-(trifluorometil)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(3-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-propil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,5-bis-(trifluorometil)-benzil)-3-(3-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-propil)-3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

238

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

ZS

- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(fluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

25

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(piridi-4-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(piridi-4-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(piridi-3-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(piridi-3-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(piridi-3-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(piridi-2-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(piridi-2-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(piridi-2-il)-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;

28

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

238

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina,

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

28

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((3-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

238

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

238

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

ZS

- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(4-fluorofenil)-pirrolidina;
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;
- 1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

28

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-4-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina;

1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-(pirid-2-il)-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina.

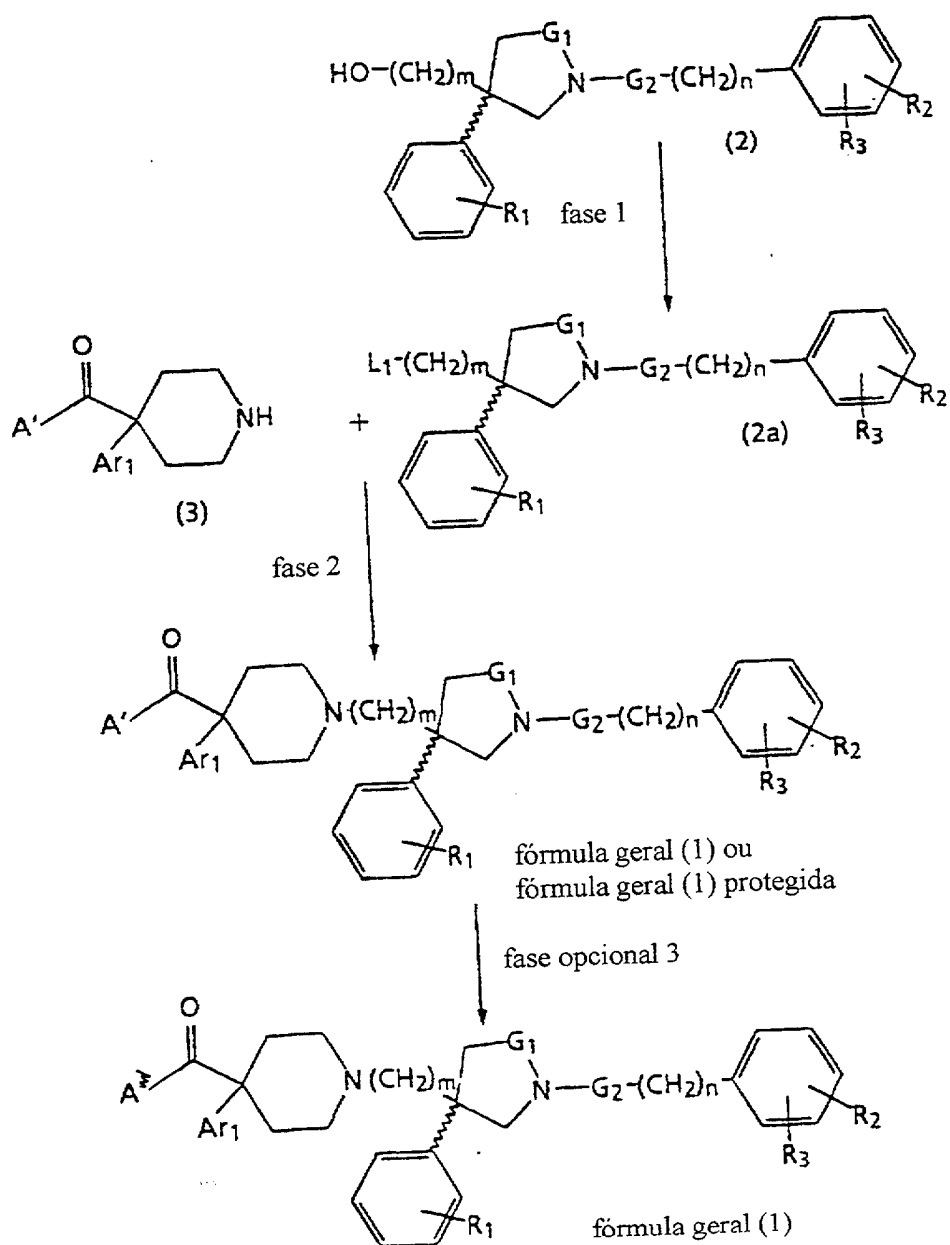
Um processo geral de síntese encontra-se indicado no Esquema Reaccional A para a preparação destes compostos de fórmula geral (I). Os reagentes e os



compostos iniciais encontram-se facilmente disponíveis a um técnico com conhecimentos normais na matéria. No Esquema Reaccional A, todos os substituintes, a menos que se indique de outro modo, são tal como definidos anteriormente.

258

Esquema Reaccional A



No Esquema Reaccional A, fase 1, converte-se o grupo hidroxí de uma 3-(ω -hidroxialquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2 num grupo eliminável apropriado, L_1 . Uma 3-(ω -hidroxialquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2 é

258

tal que os símbolos m , n , G_1 , G_2 , R_1 , R_2 e R_3 são conforme desejados no produto final de fórmula geral (1). Uma 3-(ω -hidroxialquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2 pode também ter a estereoquímica conforme desejada no produto final de fórmula geral (1). Pode preparar-se os compostos apropriados de fórmula geral 2 conforme descrito na presente memória descritiva e tal como descrito nas patentes de invenção norte-americanas números 5 340 822 e 5 635 510 e PCT WO 94/26735 e WO 96/06094. Um grupo eliminável apropriado, L_1 , é tal que pode ser deslocado por uma piperidina de fórmula geral 3 para proporcionar um composto de fórmula geral (1) ou um composto protegido de fórmula geral (1). Os grupos elimináveis apropriados, L_1 , incluem mas não ficam limitados a estes, cloro, bromo, iodo, mesilato, tosilato e similares, sendo preferido o mesilato. A conversão dos grupos hidroxí em grupos elimináveis tais como cloro, bromo, iodo, mesilato e tosilato é bem conhecida e apreciada na especialidade.

Por exemplo, forma-se os compostos em que o símbolo L_1 representa um átomo de bromo mediante contacto de uma 3-(ω -hidroxialquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2 com 1,0 a 1,5 equivalentes molares de tetrabrometo de carbono e 1,0 a 1,75 equivalentes molares de trifenilfosfina. (P. J. Kocienski et al. J. Org. Chem. 42, 353-355 (1977)). Realiza-se a reacção mediante combinação da 3-(ω -hidroxialquil)-pirrolidina de fórmula geral 2 com tetrabrometo de carbono no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano ou clorofórmio e adicionando então uma solução de trifenilfosfina no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano ou clorofórmio. De uma maneira geral, realiza-se a reacção a temperaturas compreendidas entre -10°C e a temperatura ambiente. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 5 minutos e 24 horas. Pode isolar-se e

238

purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Também se formam os compostos em que o símbolo L_1 representa um átomo de bromo fazendo contactar uma 3-(ω -hidroxialquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2 com um ligeiro excesso molar de dibrometo de trifenilfosfina. (R. F Borch et al. J. Am. Chem. Soc. 99, 1612-1619 (1977)). Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como o tetra-hidrofurano e éter dietílico. Realiza-se a reacção na presença de uma base apropriada, tal como a piridina. De uma maneira geral, realiza-se a reacção a temperaturas compreendidas entre 0°C e 50°C. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 5 minutos e 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, por exemplo, forma-se os compostos em que o símbolo L_1 representa um grupo mesilato fazendo contactar uma 3-(ω -hidroxialquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2 com 1 a 2 equivalentes molares de cloreto de metano-sulfonilo. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano, clorofórmio, tolueno, benzeno ou piridina. Realiza-se a reacção na presença de uma base apropriada, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina ou piridina. De uma maneira geral, realiza-se a reacção a temperaturas compreendidas entre -20°C e 50°C. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 hora e 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como a extracção, a evaporação, a trituração, a cromatografia e a recristalização.

Pode preparar-se os compostos de fórmula geral 2a na qual o símbolo L_1 representa um átomo de iodo a partir dos compostos de fórmula geral 2a na qual o símbolo L_1 representa um grupo mesilato, cloro ou bromo mediante uma reacção de permuta, tal como a reacção de Finkelstein.

Por exemplo, faz-se contactar um composto de fórmula geral 2a na qual o símbolo L_1 representa um átomo de cromo ou de bromo ou um grupo mesilato com entre 1,0 e 10,0 equivalentes molares de um sal de iodeto, tal como o iodeto de sódio ou o iodeto de potássio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como acetona ou butanona. De uma maneira geral, realiza-se a reacção a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 hora e 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional A, fase 2, faz-se reagir uma 3-(ω - L_1 -alquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2a com um composto de piperidina apropriado de fórmula geral 3 ou um seu sal. Um composto de piperidina apropriado de fórmula geral 3 é um composto em que o símbolo Ar_1 é tal como desejado no produto final de fórmula geral (1) e o símbolo A' representa ou A conforme desejado no produto final de fórmula geral (1), e dá origem, após desprotecção, a A conforme desejado no produto final de fórmula geral (1), ou dá origem, após amidacção, a A conforme desejado no produto final de fórmula geral (1).

Por exemplo, faz-se contactar uma 3-(ω - L_1 -alquil)-pirrolidina apropriada de fórmula geral 2a com um composto de piperidina apropriado de fórmula geral 3 ou

um seu sal para se obter um composto de fórmula geral (1) ou um composto protegido de fórmula geral (1). Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado substancialmente anidro, tal como tetra-hidrofurano, piridina, acetonitrilo, tolueno ou dimetilformamida utilizando entre 1,0 e 6,0 equivalentes molares de uma base apropriada, tal como trietilamina, piridina ou N,N-diisopropiletilamina. Quando se utiliza um sal de uma piperidina apropriada de fórmula geral 3, utiliza-se um excesso molar adicional de uma base apropriada. Pode facilitar-se a reacção pela adição de uma quantidade catalítica, 0,1 a 0,5 equivalentes molares, de um sal de iodeto, tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio. Realiza-se geralmente a reacção a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, realiza-se a reacção no seio de um solvente misto apropriado, tal como misturas de tolueno/água, misturas de acetato de etilo/água ou misturas de tetra-hidrofurano/água, utilizando entre 1,0 e 6,0 equivalentes molares de uma base apropriada, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio ou bicarbonato de potássio. Tal como anteriormente, quando se utiliza um sal de uma piperidina apropriada de fórmula geral 3, utiliza-se um excesso molar adicional de uma base apropriada. A reacção pode ser facilitada pela adição de uma quantidade catalítica, 0,1 a 0,5 equivalentes molares, de um sal de iodeto, tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio. Realiza-se geralmente a reacção a uma temperatura

compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente misto. De uma maneira geral, a reacção requer entre 1 e 150 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

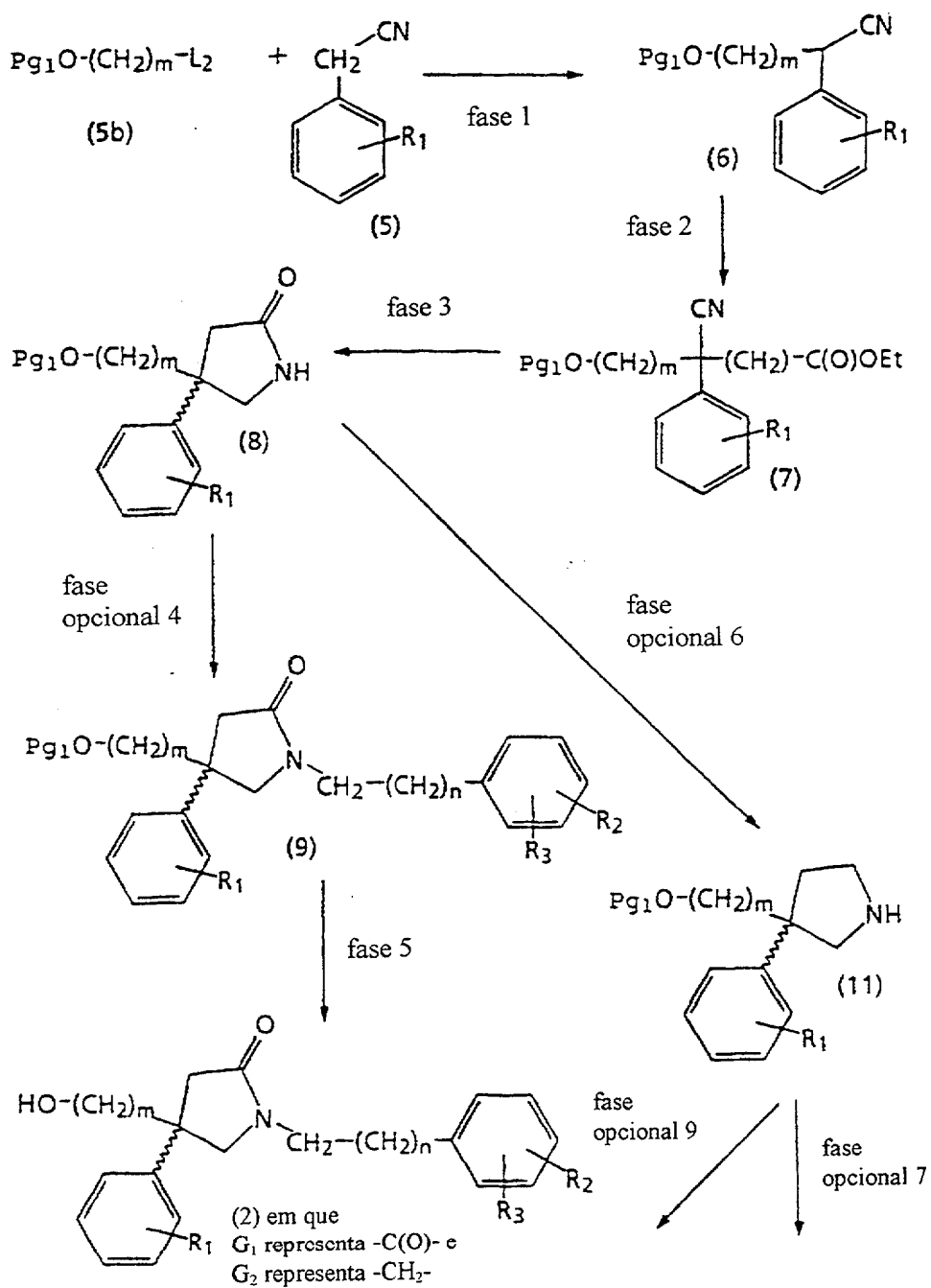
No Esquema Reaccional A, fase opcional 3, desprotege-se um composto protegido de fórmula geral (1) para se obter um composto de fórmula geral (1). Uma reacção de desprotecção, tal como a desprotecção do grupo protector do radical carboxi que utiliza grupos protectores apropriados tais como os que se encontram descritos em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene é bem conhecida e apreciada na especialidade

Além disso, os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico de um composto de fórmula geral (1) são facilmente preparados a partir dos compostos de fórmula geral (1) recorrendo a métodos e técnicas bem conhecidos e apreciados na especialidade.

O Esquema Reaccional B é um esquema geral para a preparação de álcoois de estrutura 2 utilizados como material inicial no Esquema Reaccional A. Os reagentes e os materiais iniciais são facilmente disponíveis a um técnico com conhecimentos normais na matéria. No Esquema Reaccional B, todos os substituintes, a menos que se indique de outro modo, têm os significados definidos antes.

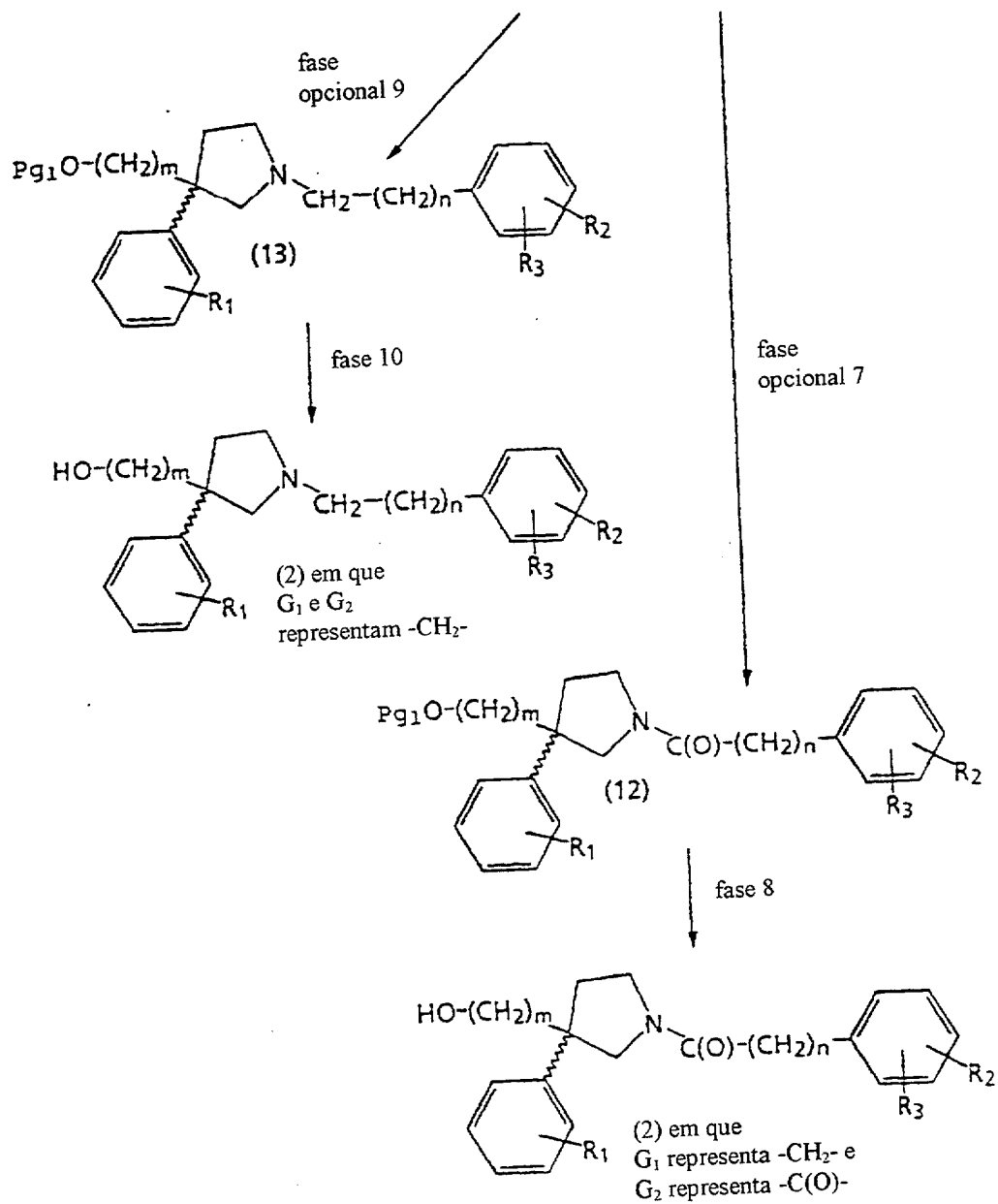
258

Esquema Reaccional B



ZSS

Esquema Reaccional B (Cont.)



No Esquema Reaccional B, fase 1, alquila-se um nitrilo apropriado de estrutura 5 com um álcool protegido apropriado de estrutura 5b para se obter um ω -(hidroxi-protegido)-alquilnitrilo de estrutura 6.

ZS

Um nitrilo apropriado de estrutura 5 é tal que o símbolo R_1 tem os significados desejados no produto final de fórmula geral (1). Um álcool protegido apropriado de estrutura 5b é tal que o símbolo m tem os significados desejados no produto final de fórmula geral (1) e o grupo eliminável, L_2 , é tal que pode ser deslocado por um anião derivado de um nitrilo apropriado de estrutura 5. Grupos elimináveis apropriados incluem mas não ficam limitados a estes, cloro, bromo, iodo e mesilato preferindo-se o iodo e o bromo. A escolha e o uso de um grupo protector apropriado do radical hidróxi, Pg_1 , tal como descrito em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene são bem conhecidos e apreciados na especialidade. No Esquema Reaccional B, fase 1, prefere-se, de uma maneira geral, a utilização dos grupos protectores tetra-hiropiran-2-ilo e t-butildimetilsililo.

Por exemplo, faz-se contactar o nitrilo apropriado de estrutura 5 com 1,0 a 1,2 equivalentes molares do álcool protegido apropriado de estrutura 5b. Realiza-se a reacção na presença de uma quantidade aproximadamente equimolar de uma base apropriada, tal como hidreto de sódio, bis-(trimetilsilil)-amida de sódio, t-butóxido de potássio ou diisopropilamida de lítio preferindo-se o hidreto de sódio e a bis-(trimetilsilil)-amida de sódio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente, tal como dimetilformamida ou tetra-hidrofurano. Realiza-se de uma maneira geral a reacção a uma temperatura compreendida entre -78°C e 0°C . De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional B, fase 2, alquila-se o ω -(hidroxi-protegido)-alquilnitrilo de estrutura 6 com bromoacetato de etilo para se obter um composto éster nitrilo de estrutura 7.

Por exemplo, faz-se contactar o ω -(hidroxi-protegido)-alquilnitrilo de estrutura 6 com um equivalente aproximadamente molar de bromoacetato de etilo. Realiza-se a reacção na presença de um equivalente aproximadamente molar de uma base apropriada, tal como bis-(trimetilsilil)-amida de sódio ou diisopropilamida de lítio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como o tetra-hidrofurano. Realiza-se de uma maneira geral a reacção a uma temperatura compreendida entre -78°C e 0°C . De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional B, fase 3, reduz-se o composto éster nitrilo de estrutura 7 e cicliza-se para se obter um composto 3- ω -(hidroxi-protegido)-alquil)-5-oxopirrolidina de estrutura 8. A ciclização pode ocorrer espontaneamente após a redução ou pode realizar-se numa fase separada após o isolamento da amina intermediária.

Por exemplo, faz-se contactar o composto éster nitrilo de estrutura 7 com um excesso de um agente redutor apropriado, tal como o boro-hidreto de sódio na presença de hexa-hidrato do cloreto de cobalto (II) ou hidrogénio na presença de um catalisador apropriado, tal como o níquel de Raney ou o óxido de platina.

Quando se utiliza o boro-hidreto de sódio na presença de cloreto de cobalto, realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como o metanol ou o

etanol. Realiza-se de uma maneira geral a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. De uma maneira geral, a ciclização ocorre espontaneamente nessas condições. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção com ácido aquoso, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Quando se utiliza níquel de Raney, realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado que contem amoníaco, tal como etanol/hidróxido de amónio aquoso ou metanol/hidróxido de amónio aquoso. Realiza-se de uma maneira geral a reacção a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e 70°C. Realiza-se a reacção com hidrogénio a pressões compreendidas entre 15 psi e 120 psi num aparelho projectado para realizar as reacções sob pressão, tal como um aparelho de hidrogenação de Parr. De uma maneira geral, a ciclização ocorre espontaneamente nessas condições. Pode isolar-se o produto mediante eliminação cuidadosa do catalisador por filtração e evaporação. Pode purificar-se o produto mediante extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Quando se utiliza óxido de platina, realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado tal como etanol, metanol, clorofórmio, misturas de etanol/clorofórmio ou misturas de metanol/clorofórmio. Realiza-se de uma maneira geral a reacção a temperaturas compreendidas entre a temperatura ambiente e 50°C. Realiza-se a reacção com hidrogénio a pressões compreendidas entre 15 psi e 120 psi num aparelho projectado para realizar reacções sob pressão, tais como um aparelho de hidrogenação de Parr. De uma maneira geral, obtém-se nessas condições uma amina intermediária e isola-se por eliminação cuidadosa do catalisador

258

mediante filtração e evaporação. Cicliza-se a amina intermediária mediante aquecimento no seio de um solvente apropriado, tal como etanol, metanol, tolueno ou clorobenzeno. Realiza-se de uma maneira geral a reacção a temperaturas compreendidas entre 50°C e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, a reacção requer entre 8 e 48 horas. Pode purificar-se o produto mediante extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional B, fase opcional 4, alquila-se o composto 3-(ω -(hidroxi-protegido)-alquil)-5-oxopirrolidina de estrutura 8 com um agente de alquilação apropriado para se obter um composto de estrutura 9. Um agente de alquilação apropriado, $X_1-CH_2-(CH_2)_n-Ph_1$, é tal que o símbolo X_1 representa metano-sulfonilo, cloro, bromo ou iodo, o símbolo n tem os significados desejados no produto final de fórmula geral (1), e o símbolo Ph_1 representa um grupo fenilo ou fenilo substituído tendo os símbolos R_2 e R_3 os significados desejados no produto final de fórmula geral (1).

Por exemplo, faz-se contactar o composto 3-(ω -(hidroxi-protegido)-alquil)-5-oxopirrolidina de estrutura 8 com entre 1 a 5 equivalentes molares de um agente de alquilação apropriado. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, sulfóxido de dimetilo ou dimetilformamida. Realiza-se a reacção na presença de uma base, tal como hidreto de sódio, t-butóxido de potássio, bis-(trimetilsilil)-amida de potássio ou diisopropilamida de lítio sendo preferidos o hidreto de sódio e a bis-(trimetilsilil)-amida de potássio. De uma maneira geral realiza-se a reacção a temperaturas compreendidas entre 0°C e 50°C. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se

ZS

o produto mediante técnicas bem conhecidas da especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional B, fase 5, desprotege-se o composto de estrutura 9 para se obter um álcool de estrutura 2 em que o símbolo G_1 representa um grupo $-C(O)-$ e o símbolo G_2 representa um grupo $-CH_2-$. Uma reacção de desprotecção, tal como a remoção dos grupos protectores do radical hidroxi utilizando grupos protectores apropriados tais como os descritos em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene é bem conhecida e apreciada na especialidade.

No Esquema Reaccional B, fase opcional 6, reduz-se o composto 3-(ω -(hidroxi-prottegido)-alquil)-5-oxopirrolidina de estrutura 8 para se obter um composto 3-(ω -(hidroxi-prottegido)-alquil)-pirrolidina de estrutura 11.

Por exemplo, faz-se contactar o composto 3-(ω -(hidroxi-prottegido)-alquil)-5-oxopirrolidina de estrutura 8 com um excesso de um agente redutor apropriado, tal como hidreto de alumínio e lítio, hidreto de alumínio ou o complexo de borano sulfureto de dimetilo. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como o tetra-hidrofurano. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem 1 a 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como a extinção de borano ou complexos de alumínio, extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional B, fase opcional 7, aroila-se o composto 3-(ω -(hidroxi-prottegido)-alquil)-pirrolidina de estrutura 11 com um ácido aroílico, éster

aroílico, halogeneto de aroílo, anidrido aroílico ou anidrido aroílico misto apropriados, $X_2-C(O)-(CH_2)_n-Ph_2$, para se obter um composto de estrutura 12. Um ácido aroílico, éster aroílico, halogeneto de aroílo, anidrido aroílico ou anidrido aroílico misto apropriados, $X_2-C(O)-(CH_2)_n-PH_2$, é tal que o símbolo X_2 representa um grupo hidroxilo; um éster activado, tal como O-hidroxi-succinimida, O-hidroxibenzotriazol; um grupo eliminável activado, tal como cloro ou bromo; ou um grupo que forma um anidrido; ou anidrido misto, o símbolo n tem os significados desejados no produto final de fórmula geral (1), e o símbolo Ph_2 representa um grupo fenilo ou fenilo substituído tendo os símbolos R_2 e R_3 os significados desejados na fórmula geral (1).

Por exemplo, faz-se contactar o composto 3-(ω -(hidroxi-protegido)-alquil)-pirrolidina de estrutura 11 com 1 a 1,5 equivalentes molares do ácido aroílico, do éster aroílico, do halogeneto de aroílo, do anidrido aroílico ou do anidrido aroílico misto apropriados. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano, tetra-hidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida ou piridina. Realiza-se a reacção na presença de uma base, tal como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina ou piridina. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre $-20^\circ C$ e $50^\circ C$. De uma maneira geral, as reacções requerem 1 a 6 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, por exemplo, faz-se contactar o composto 3-(ω -(hidroxi-protegido)-alquil)-pirrolidina de estrutura 11 com 1 a 1,5 equivalentes molares de um ácido aroílico, éster aroílico, halogeneto de aroílo, anidrido aroílico ou anidrido

ZS

aróilico misto apropriados. Realiza-se a reacção no seio um solvente misto apropriado, tal como tetra-hidrofurano/água, acetona/água ou acetato de etilo/água. Realiza-se a reacção na presença de uma base, tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. Pode realizar-se a reacção na presença de um catalisador apropriado, tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre -20°C e 50°C . De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional B, fase 8, desprotege-se o composto de estrutura 12 para se obter um álcool de estrutura 2 na qual o símbolo G_1 representa um grupo $-\text{CH}_2-$ e o símbolo G_2 representa um grupo $-\text{C}(\text{O})-$. Uma reacção de desprotecção, tal como a remoção dos grupos protectores do radical hidroxi que utiliza grupos protectores tais como os descritos em Protection Groups in Organic Synthesis por T. Greene e bem conhecida e apreciada na especialidade.

No Esquema Reaccional B, fase opcional 9, alquila-se o composto 3-(ω -(hidroxi-prottegido)-alquil)-pirrolidina de estrutura 11 com um halogeneto de alquilo apropriado, $\text{X}_3\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-Ph}_3$, para se obter um composto de estrutura 13. Um halogeneto de alquilo apropriado é tal que o símbolo X_3 representa cloro, bromo ou mesilato e o símbolo n tem os significados desejados no produto final de fórmula geral (1), e o símbolo Ph_3 representa um grupo fenilo ou fenilo substituído tendo os símbolos R_2 e R_3 os significados desejados na fórmula geral (1).

ZS

Por exemplo, faz-se contactar o composto 3-(ω -(hidroxi-protegido)-alquil)-pirrolidina de estrutura 11 com entre 1,0 e 1,2 equivalentes molares de um halogeneto de alquilo apropriado. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, dimetil-sulfóxido, acetonitrilo, tolueno ou dimetilformamida. Realiza-se a reacção na presença de uma base, tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina ou piridina. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem 1 a 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, por exemplo, faz-se contactar o composto 3-(ω -(hidroxi-protegido)-alquil)-pirrolidina de estrutura 11 com entre 1,0 e 1,2 equivalentes molares de um halogeneto de alquilo apropriado. Realiza-se a reacção no seio de um solvente misto apropriado, tal como o tetra-hidrofurano/água, tolueno/água ou acetato de etilo/água. Realiza-se a reacção na presença de uma base, tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio ou bicarbonato de potássio. De uma maneira geral realiza-se a reacção a temperaturas compreendidas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional B, fase 10, desprotege-se o composto de estrutura 13 para se obter um álcool de estrutura 2 em que os símbolos G_1 e G_2 representam,

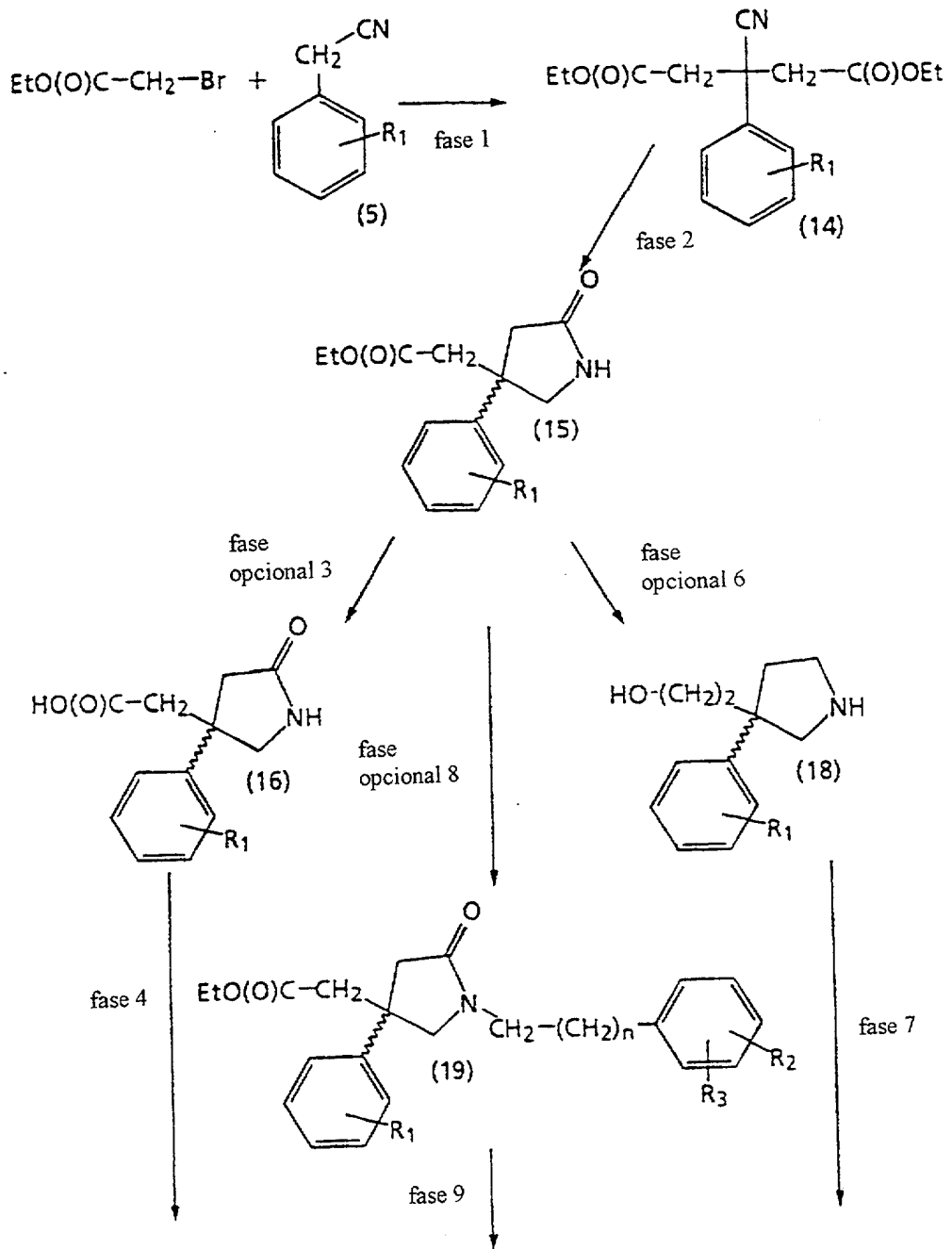
238

cada um, um grupo $-CH_2-$. Uma reacção de desprotecção, tal como a remoção dos grupos protectores do radical hidroxil que utiliza grupos protectores apropriados tais como os descritos em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene é bem conhecida e apreciada na especialidade.

O Esquema Reaccional C indica um processo de síntese para a preparação de álcoois de estrutura 2 em que o símbolo m representa o número 2 e intermediários de estrutura 8 em que o símbolo m representa o número 2 utilizados no Esquema Reaccional B. Para a preparação dos álcoois de estrutura 2 em que símbolo m representa o número 2 prefere-se de uma maneira geral o método do Esquema Reaccional C. No Esquema Reaccional C, os reagentes e os compostos iniciais encontram-se facilmente disponíveis a um técnico com conhecimentos normais na matéria e todos os substituintes, a menos que se indique de outro modo, têm os significados definidos antes.

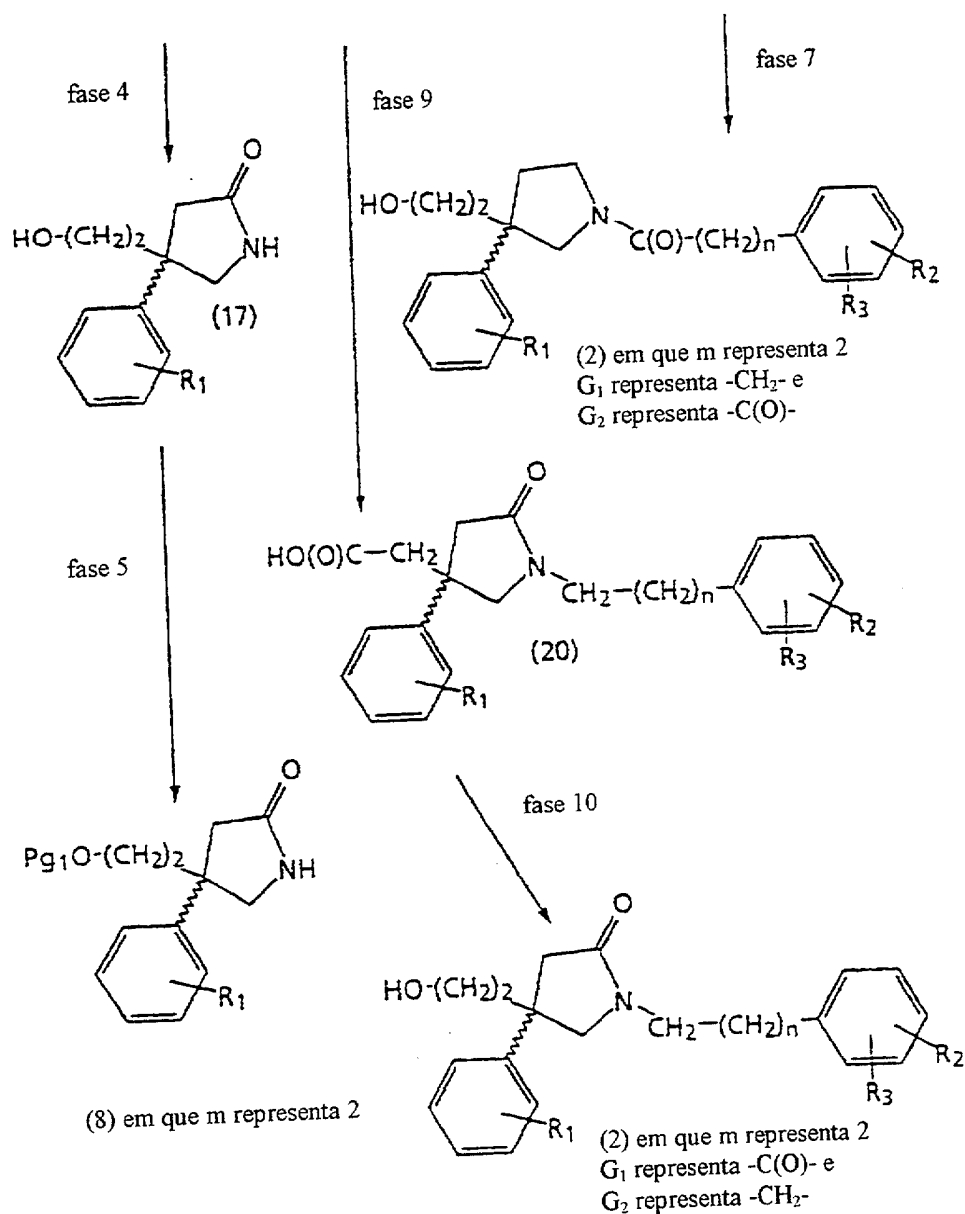
258

Esquema Reaccional C



288

Esquema Reaccional (Cont.)



No Esquema Reaccional C, fase 1, bis-alquila-se um nitrilo apropriado de estrutura 5 com bromoacetato de etilo para se obter um composto nitrilo bis-éster de estrutura 14. Um nitrilo apropriado de estrutura 5 é tal como definido no Esquema Reaccional B, fase 1.

ZSS

Por exemplo, faz-se contactar um nitrilo apropriado de estrutura 5 com 2,0 a 3,0 equivalentes molares de bromoacetato de etilo. Realiza-se a reacção na presença de cerca de 2,0 a 3,0 equivalentes molares de uma base apropriada, tal como bis-(trimetilsilil)-amida de sódio ou diisopropilamida de lítio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como o tetra-hidrofurano. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre -78°C e 0°C . De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, destilação, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional C, fase 2, reduz-se o composto nitrilo bis-éster de estrutura 14 e cicliza-se para se obter uma pirrolidina do éster do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 15.

Por exemplo, faz-se contactar o composto nitrilo bis-éster de estrutura 14 com um agente redutor apropriado, tal como o boro-hidreto de sódio na presença de cloreto de cobalto II hexa-hidratado ou hidrogénio na presença de um catalisador apropriado, tal como níquel de Raney ou óxido de platina conforme descrito no Esquema Reaccional B, fase 3.

Como alternativa, por exemplo, faz-se contactar o composto nitrilo bis-éster de estrutura 14 com borano ou um complexo de borano, tal como complexo de borano sulfureto de dimetilo. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como éter dietílico ou tetra-hidrofurano. De uma maneira geral, realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre -20°C e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na

especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, destilação, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional C, fase opcional 3, hidrolisa-se a pirrolidina do éster do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 15 para se obter a pirrolidina do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 16.

Por exemplo, faz-se contactar a pirrolidina do éster do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 15 com um agente de hidrólise apropriado, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado tal como água, misturas de tetra-hidrofurano/água, metanol, misturas de metanol/água ou misturas de etanol/água. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional C, fase 4, reduz-se a pirrolidina do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 16 para se obter a 3-(2-hidroxietil)-5-oxopirrolidina de estrutura 17.

Por exemplo, faz-se contactar a pirrolidina do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 16 com um reagente de borano apropriado, tal como complexo de borano sulfureto de dimetilo. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. Uma vez terminada, extingue-se a reacção mediante adição cuidadosa de uma

ZS

solução aquosa ácida apropriada, tal como uma solução de ácido clorídrico 1 M. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, pode reduzir-se a pirrolidina do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 16 mediante formação de um anidrido misto intermediário e fazendo contactar o anidrido misto intermediário com um agente redutor suave apropriado, tal como boro-hidreto de sódio.

Por exemplo, faz-se contactar a pirrolidina do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 16 com 1,2 a 1,7 equivalentes molares de uma base apropriada, tal como N-metilmorfolina, no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico. Arrefece-se a mistura reaccional até a uma temperatura compreendida entre -50°C e 0°C preferindo-se uma temperatura compreendida entre -25°C e -20°C , antes da adição de 1,2 a 1,7 equivalentes de cloroformato de isobutilo. Deixa-se a mistura reaccional sob agitação durante 30 minutos a 3 horas para permitir a formação do anidrido misto. Uma vez terminada a formação do anidrido misto adiciona-se boro-hidreto de sódio. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional C, fase 5, protege-se a 3-(2-hidroxi-5-oxopirrolidina de estrutura 17 para se obter uma 3-(ω -hidroxietil-protegido)-5-oxopirrolidina de estrutura 8 utilizada no Esquema Reaccional B. A escolha e o uso de grupos protectores apropriados tais como os descritos em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene é bem conhecida e apreciada na especialidade.

No Esquema Reaccional C, fase opcional 6, reduz-se a pirrolidina do éster do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 15 para se obter uma 3-(ω -hidroxietil)-pirrolidina de estrutura 18 conforme descrito no Esquema Reaccional B, fase opcional 6, utilizando agente redutor em quantidade suficiente para reduzir tanto a amida como os grupos éster.

No Esquema Reaccional C, fase 7, aroila-se a 3-(ω -hidroxietil)-pirrolidina de estrutura 18 com um halogeneto de aroilo apropriado, um anidrido de aroilo ou um anidrido misto de aroilo apropriados para se obter um álcool de estrutura 2. Um halogeneto de aroilo, anidrido de aroilo ou anidrido misto de aroilo apropriados é tal como descrito no Esquema Reaccional B, fase opcional 7.

Por exemplo, faz-se contactar a 3-(ω -hidroxietil)-pirrolidina de estrutura 18 com 1 a 1,1 equivalentes molares de um halogeneto de aroilo apropriado, anidrido de aroilo ou anidrido misto de aroilo apropriados. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, diclorometano, acetona, acetato de etilo, tolueno ou éter dietílico. Realiza-se a reacção na presença de uma base tal como N-metilmorfolina, carboanto de sódio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potássio ou bicarbonato de sódio. De uma maneira geral, realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre -78°C e a temperatura ambiente. De uma maneira geral, as reacções requerem 1 a 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, por exemplo, faz-se contactar a 3-(ω -hidroxietil)-pirrolidina de estrutura 18 com 1 a 1,1 equivalentes molares de um halogeneto de

aroilo, anidrido de aroilo ou anidrido misto de aroilo apropriados sob condições de Schotten-Baumann. Realiza-se a reacção no seio de uma mistura solvente apropriada, tal como tolueno/água, acetona/água, tetra-hidrofurano/água ou acetato de etilo/água. Realiza-se a reacção na presença de uma base, tal como carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. De uma maneira geral realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre -20°C e 50°C . De uma maneira geral, as reacções requerem entre 15 minutos e 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional C, fase opcional 8, alquila-se a pirrolidina do éster do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 15 com um halogeneto de alquilo apropriado para se obter uma pirrolidina do éster do ácido 1-arialquil-5-oxo-3-acético de estrutura 19. Um halogeneto de alquilo apropriado é tal como descrito no Esquema Reaccional B, fase opcional 4.

Por exemplo, faz-se contactar a pirrolidina do éster do ácido 5-oxo-3-acético de estrutura 15 com entre 1,0 e 1,2 equivalentes molares de um halogeneto de alquilo apropriado. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano, dimetil-sulfóxido, acetonitrilo ou dimetilformamida. Realiza-se a reacção na presença de uma base tal como hidreto de sódio, bis-(trimetilsilil)-amida de sódio, t-butóxido de sódio. Realiza-se de uma maneira geral a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e 50°C . De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante

238

técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional C, fase 9, hidrolisa-se a pirrolidina do éster do ácido 1-arilalquil-5-oxo-3-acético de estrutura 19 para se obter uma pirrolidina do ácido 1-arilalquil-5-oxo-3-acético de estrutura 20.

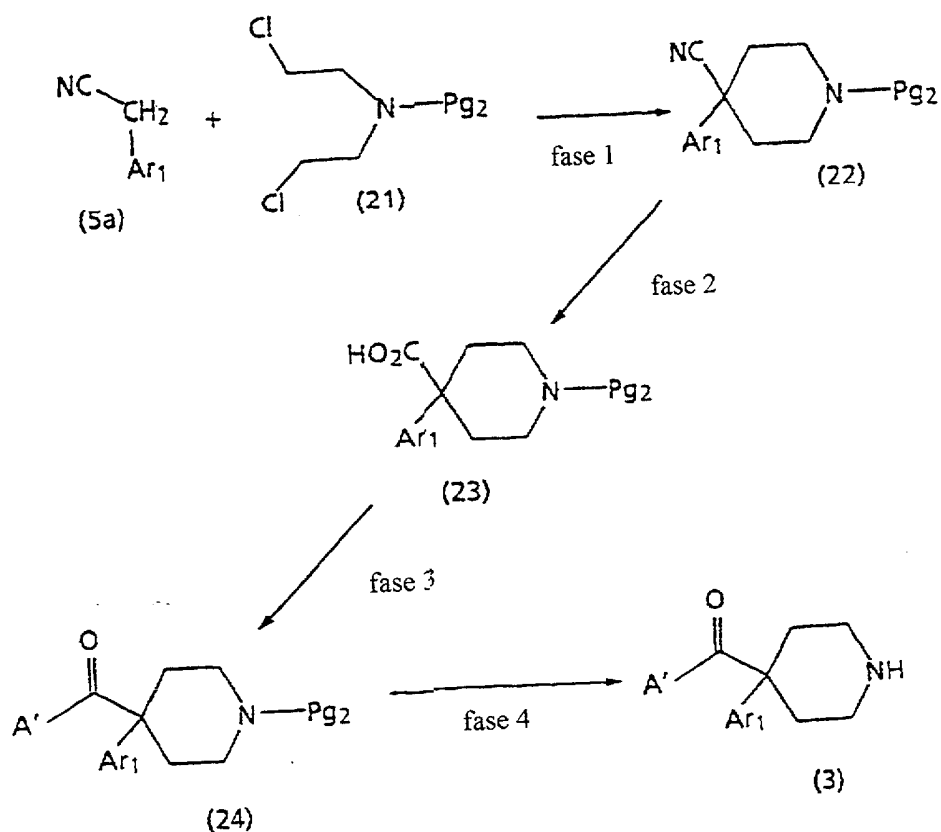
Por exemplo, faz-se contactar a pirrolidina do éster do ácido 1-arilalquil-5-oxo-3-acético de estrutura 19 com um agente de hidrólise apropriado, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado tal como água, misturas de tetra-hidrofurano/água, metanol, misturas de metanol/água ou misturas de etanol/água. De uma maneira geral realiza-se a reacção a temperatura compreendidas entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional C, fase 10, reduz-se a pirrolidina do ácido 1-arilalquil-5-oxo-3-acético de estrutura 20 conforme descrito no Esquema Reaccional C, fase 4, para se obter um álcool de estrutura 2 em que o símbolo m representa o número 2, o símbolo G₁ representa o grupo -C(O)- e o símbolo G₂ representa o grupo -CH₂-.

O Esquema Reaccional D descreve um processo de síntese para a preparação de compostos piperidínicos de estrutura 3 e 3a utilizados como compostos iniciais nos Esquemas Reaccionais A.1 e A.2.

238

Esquema Reaccional D



No Esquema Reaccional D, fase 1, alquila-se uma bis-(2-cloroetil)-amina protegida apropriada de fórmula geral 21 com um aril-acetonitrilo apropriado de fórmula geral 5a para se obter uma 4-aryl-4-cianopiperidina de fórmula geral 22. Uma bis-(2-cloroetil)-amina protegida apropriada de fórmula geral 21 é tal que o grupo protector, Pg_2 , pode ser um grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, benzilo, benzilo substituído, p-tolueno-sulfonilo, benzeno-sulfonilo, ou um carbamato, tal como t-butoxicarbonilo ou etoxicarbonilo. Um aril-acetonitrilo apropriado de fórmula geral 5a é tal que o símbolo Ar_1 tem os significados desejados no produto final de fórmula geral (1). A alquilação deste tipo é bem conhecida e apreciada na especialidade, alguns exemplos da qual se encontram descritos em T. Cammack e P. C. Reeves, J.

Heterocyclic Chem. 23, 73-75 (1986) e C. V. Bercz e R. D. Ice, J. Pharmaceutical Sci., 21, 1316-1317 (1972) entre outros.

Por exemplo, faz-se contactar uma bis-(2-cloroetil)-amina protegida apropriada de fórmula geral 21 com um aril-acetonitrilo apropriado de fórmula geral 5a. Realiza-se a reacção na presença de uma base, tal como amida de sódio, hidreto de sódio, hexametildisilazida de sódio, t-butóxido de sódio e diisopropilamida de lítio. Realiza-se a reacção no seio de um solvente, tal como dimetil-sulfóxido e tetra-hidrofurano. Pode realizar-se a reacção na presença de 0,01 a 0,5 equivalentes molares de um catalisador apropriado, tal como iodeto de sódio ou iodeto de potássio. De uma maneira geral realiza-se a reacção a temperaturas compreendidas entre 0°C e 80°C. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 72 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, por exemplo, faz-se contactar uma bis-(2-cloroetil)-amina protegida apropriada de fórmula geral 21 com um aril-acetonitrilo apropriado de fórmula geral 5a sob condições de transferência de fase. Pode realizar-se a reacção no seio de água ou de um sistema solvente que consiste numa fase orgânica e numa fase aquosa. Realiza-se a reacção na presença de uma base de hidróxido, tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. Realiza-se a reacção na presença de um catalisador apropriado que inclui sais de amónio quaternário e sais de fosfónio, tais como brometo de tetrabutílamónio, hidrogeno-sulfato de tetrabutílamónio, brometo de hexadeciltributílamónio, cloreto de benziltrimetilamónio e similares. Agita-se vigorosamente a mistura reaccional e realiza-se de uma maneira geral a reacção a

ZS

temperaturas compreendidas entre 0°C e 100°C. De uma maneira geral, as reacções requerem entre 1 e 24 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional D, fase 2, hidrolisa-se uma 4-aril-4-cianopiperidina de fórmula geral 22 para se obter um ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico de fórmula geral 23. Pode realizar-se a hidrólise dos nitrilos em ácidos sob condições ácidas ou básicas como é bem conhecido e apreciado na especialidade. A escolha e o uso das condições da hidrólise que são compatíveis com o grupo protector, Pg₂, são bem conhecidas e apreciadas na especialidade.

Conforme apreciado pelos especialistas na matéria, a remoção do grupo protector da amina Pg₂ pode ser necessária quer antes ou depois da fase 2. Por exemplo, quando o símbolo Pg₂ representa um grupo benzilo o grupo protector pode ser removido para facilitar a hidrólise do nitrilo e depois reintroduzido após a hidrólise. Se removido, a reintrodução do grupo protector representado pelo símbolo Pg₂, quer como benzilo ou outro grupo protector, após a hidrólise, proporciona um ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico de fórmula geral 23. Como alternativa, pode remover-se o produto protector no Esquema Reaccional D, fases 1 e 2, e substituí-lo por um outro grupo protector para facilitar a desprotecção do composto de fórmula geral 24, no Esquema Reaccional D, fase 4. A introdução dos grupos protectores da amina é bem conhecida e apreciada na especialidade e encontra-se descrita em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

No Esquema Reaccional D, fase 3, o éster do ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico de fórmula geral 23 sofre uma reacção de amidação com uma amina

238

cíclica substituída por um radical carboxi apropriada para se obter uma 4-aryl-4-carboxamido-piperidina de fórmula geral 24. Uma amina cíclica substituída por radicais carboxi apropriada é tal que proporciona o grupo A' que é o grupo A conforme desejado no produto final de fórmula geral (1) ou dá origem após desprotecção ou funcionalização a um grupo A conforme desejado no produto final de fórmula geral (1). Exemplos ilustrativos de tais aminas cíclicas substituídas por radicais carboxi apropriadas incluem, 4-carboetoxipiperidina, 3-carboetoxipiperidina, 2-carboetoxipiperidina, 4-carbometoxipiperidina, 4-carbometoxipiperidina, 2-carbometoxipiperidina, 4-carbo-n-propiloxipiperidina, 4-carbo-t-butiloxipiperidina, 3-carboetoxipirrolidina, 2-carboetoxipirrolidina, 3-carbometoxipirrolidina, 2-carbometoxipirrolidina, 4-carbometoximetilpiperazina, 2-carboetoximorfolina, 3-carboetoximorfolina, 4-carboetoximetilpiperazina, 4-carbo-n-propiloximetil-piperizina, 3-carboisopropiloximetilpiperazina, 4-carbo-n-butiloximetilpiperizina, 4-carbo-t-butiloximetilpiperazina, 4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina, 4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina, 4-fenil-4-((4-carbo-(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina, 4-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina, 4-fenil-4-((4-carbo-(metilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina, 4-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina, 4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazina, 4-carbo-(carbo-(2-(trimetilsilil)-etoxi)-metiloxi)-metilpiperazina e similares. Como é apreciado pelos especialistas na matéria, a função carboxi de uma amina cíclica apropriada substituída por radicais carboxi pode ser ainda desprotegida ou funcionalizada após

238

desprotecção conforme desejado para proporcionar A conforme desejado no composto final de fórmula geral (1). Uma tal desprotecção ou funcionalização inclui amidação, hidrólise de ésteres, formação de ésteres e transesterificação.

Uma reacção de amidação pode prosseguir através do ácido de fórmula geral 23 ou a função ácido do composto de fórmula geral 23 pode ser primeiramente convertida num intermediário activado; tal como um anidrido; um anidrido misto de ácido fosfórico substituído, tal como ácido dialquilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido halogenofosfórico; de ácido carboxílico alifático, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido piválico, ácido 2-etilbutírico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético e similares; um éster activado, tal como um éster fenólico, éster de p-nitrofenol, éster de 2,4-dinitrofenol, éster de pentafluorofenol, éster de N-hidroxi-succinimida, éster de N-hidroxiftalimida, éster de 1-hidroxibenzotriazol e similares; amida activada, tal como imidazol, dimetilpirazol, triazol ou tetrazol; ou o intermediário formado na presença de agentes de acoplamento, tais como díciclo-hexilcarbodiimida ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Pode preparar-se os intermediários activados e utilizar-se directamente, ou são preparados e isolados antes da adição de uma amina cíclica apropriada substituída por radicais carboxi. Como alternativa, pode preparar-se os intermediários activados, isolar-se e purificar-se antes da adição de uma amina cíclica apropriada substituída por radicais carboxi. A utilização e a formação de intermediários activados é bem conhecida e apreciada na especialidade.

Por exemplo, faz-se contactar um composto ácido de fórmula geral 23 com um ligeiro excesso molar de uma amina cíclica apropriada substituída por radicais carboxi ou um sal de uma amina cíclica apropriada substituída por radicais carboxi e

hidrato de 1-hidroxibenzotriazol na presença de um ligeiro excesso molar de um agente de acoplamento, tal como díciclo-hexilcarbodiimida ou 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Realiza-se a reacção na presença de uma base apropriada, tal como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina ou trietilamina, e, se se utilizar o sal de uma amina cíclica apropriada substituída por radicais carboxi, adiciona-se uma quantidade adicional próxima da quantidade molar de uma base apropriada. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como diclorometano, clorofórmio ou dimetilformamida. Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

Como alternativa, por exemplo, faz-se contactar um ácido de fórmula geral 23 com 1,2 a 1,7 equivalentes de uma base apropriada, tal como N-metilmorfolina, no seio de um solvente apropriado, tal como tetra-hidrofurano. Tal como anteriormente, se se utilizar o sal de uma amina cíclica apropriada substituída por um radical carboxi adiciona-se uma quantidade aproximadamente molar adicional de uma base apropriada. Arrefece-se a mistura reaccional até uma temperatura compreendida entre -50°C e 0°C preferindo-se um intervalo de temperaturas compreendidas entre -25°C e -20°C , antes da adição de 1,2 a 1,7 equivalentes de cloroformato de isobutilo. Deixa-se a mistura reaccional sob agitação durante 30 minutos até 3 horas para permitir a formação do anidrido misto, um intermediário activado. Enquanto se mantém a temperatura compreendida entre -50°C e 0°C adiciona-se uma amina cíclica apropriada substituída por radicais carboxi. Pode aquecer-se a mistura reaccional, uma vez terminada a adição da amina, até à temperatura ambiente. De uma maneira geral, a reacção requer entre 2 e 48 horas.

Pode isolar-se e purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, cromatografia e recristalização.

No Esquema Reaccional D, fase 4, desprotege-se uma 4-aril-4-carboxamido-piperidina protegida de fórmula geral 24 para se obter uma piperidina de fórmula geral 3. A remoção dos grupos protectores da amina é bem conhecida e apreciada na especialidade e encontra-se descrita em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene, Wiley-Interscience (1981).

Além disso, como é facilmente compreendido pelos especialistas na matéria, pode preparar-se o ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico de fórmula geral 23 a partir da 4-aril-4-cianopiperidina de fórmula geral 22 mediante hidrólise ulterior de uma amida do ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico preparada por hidrólise de uma 4-aril-4-cianopiperidina de fórmula geral 22.

Por exemplo, faz-se contactar uma 4-aril-4-cianopiperidina apropriada de fórmula geral 22 com peróxido de hidrogénio básico para se obter uma amida-piperidina do ácido 4-aril-4-carboxílico ou um N-óxido da amida-piperidina do ácido 4-aril-4-carboxílico. O uso de peróxido de hidrogénio básico para a hidrólise dos nitrilos em carboxamidas é bem conhecido e apreciado na especialidade. Reagents for Organic Synthesis, Fieser e Fieser, John Wiley and Sons, Inc. (1967). Os hidróxidos de metal alcalino, tais como o hidróxido de sódio ou o hidróxido de potássio, constituem bases apropriadas para esta reacção. Realiza-se a reacção no seio de um solvente apropriado, tal como água, etanol, metanol, misturas de água/etanol ou misturas de água/metanol. Realiza-se a reacção a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente apropriado. De uma maneira geral, a reacção requer entre cerca de 4 horas e 4 dias. Pode isolar-se e

258

purificar-se o produto mediante técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Quando se obtém uma amida-piperidina do ácido 4-aril-4-carboxílico promove-se a sua desprotecção para se obter uma amida do ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico. Quando se obtém um N-óxido da amida-piperidina do ácido 4-aril-4-carboxílico reduz-se e desprotege-se para se obter uma amida do ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico. Compreende-se que a desprotecção da amina e a redução da amina-óxida pode ter lugar ao mesmo tempo ou pode ser realizada sequencialmente. A redução dos óxidos de amina é também conhecida da especialidade. Após a redução do N-óxido remove-se o grupo protector da amina, Pg₂. A remoção dos grupos protectores da amina, tais como benzilo e benzilo substituído é bem conhecida e apreciada na especialidade e encontra-se descrita em Protecting Groups in Organic Synthesis por T. Greene, Wiley-Interscience (1981). Pode isolar-se e purificar-se o produto recorrendo a técnicas bem conhecidas na especialidade, tais como filtração, extracção, evaporação, trituração, cromatografia e recristalização.

Como é bem apreciado na especialidade pode ainda hidrolisar-se a amida do ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico sob condições ácidas ou básicas para se obter um ácido 4-aril-piperidina-4-carboxílico de fórmula geral 23.

Os exemplos e preparações que se seguem representam sínteses típicas dos compostos de fórmula geral (1). Estes exemplos devem ser compreendidos como meramente ilustrativos e não se pretende que limitem de modo algum o âmbito da presente invenção.

288

PREPARAÇÃO I

Sal do ácido clorídrico da 4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Combina-se o ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico ácido p-tolueno-sulfônico (97,5 g, 0,258 mol), N,N-diisopropiletilamina (55 mL, 0,316 mol), e dimetilformamida (900 mL). Adiciona-se, gota a gota, uma solução de dicarbonato de di-t-butilo (65,0 g, 0,30 mol) em dimetilformamida (300 mL). Decorridas 20 horas, dilui-se a mistura reaccional com éter dietílico e extrai-se com três vezes água e depois com salmoura. Seca-se a camada orgânica sob $MgSO_4$, filtra-se e enxagua-se o $MgSO_4$ com diclorometano. Evapora-se *in vacuo* para se obter o ácido 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-piperidina-4-carboxílico.

Reúne-se o ácido 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (18,7 g, 97,5 mmol), N,N-diisopropiletilamina (34,0 mL, 0,195 mol) em diclorometano (400 mL). Adiciona-se hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13,2 g, 97,7 mmol) e isonipecotato de etilo (4-carboetoxipiperidina) (14,0 g, 88,8 mmol). Adiciona-se cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida. Decorridas 18 horas, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano e extrai-se duas vezes com água. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina (25,0 g, 56,6 mmol) e diclorometano (200 mL). Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em dioxano (50 mL, 4 M, 200 mmol). Decorridas

238

3 horas, adiciona-se 400 mL de éter dietílico e filtra-se para se obter, após secagem, o composto do título.

Pelo processo da preparação 1 preparam-se igualmente:

a) sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((3-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina utilizando nipecotato de etilo de (3-carboetoxipiperidina);

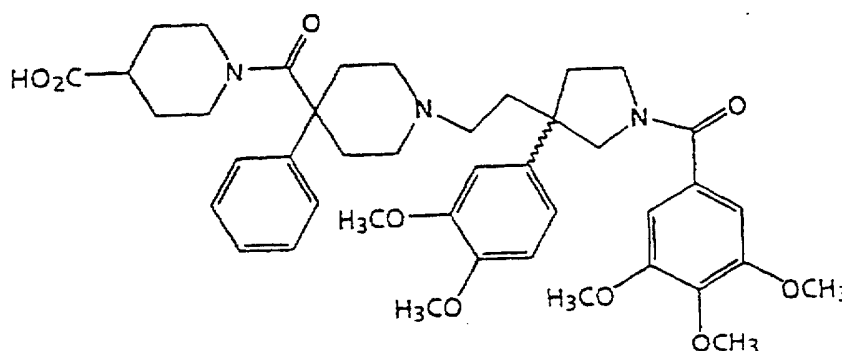
b) sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidina utilizando cloridrato do éster metílico de DL-prolina cloridrato de (2-carbometoxipirrolidina);

c) sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((2-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina utilizando pipercolinato de etilo (2-carboetoxipiperidina);

d) sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidina utilizando 2-carboetoximorfolina.

EXEMPLO 1

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-pirrolidina



1.1 Síntese do éster dietílico de 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-pentanedioico

Reúne-se 3,4-dimetoxifenilacetoneitrilo (20 g, 113 mmol) e 100 mL de tetra-hidrofurano anidro. Arrefece-se com um banho de neve carbónica/acetona.

ZS

Adiciona-se, gota a gota, uma solução de bis-(trimetilsilil)-amida de sódio (226 mL, 1 M em tetra-hidrofurano, 226 mmol). Uma vez terminada a adição aquece-se a mistura reaccional até 10°C e deixa-se sob agitação durante 15 minutos. Arrefece-se com um banho de neve carbónica/acetona, e adiciona-se, gota a gota, bromoacetato de etilo (37,7 g, 226 mmol). Uma vez terminada a adição do bromoacetato de etilo aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, distribui-se a mistura reaccional entre éter dietílico e água. Extrai-se a camada orgânica com água e com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Separa-se a camada orgânica, seca-se sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexano a 33%. Remove-se o solvente residual *in vacuo* à temperatura de 82°C para se obter o composto do título: R_f=0,37 (gel de sílica, acetato de etilo/hexano a 33%). Análise elementar calculada para C₁₈H₂₃NO₆: C 61,88; H 6,64; N 4,01; Encontrada: C 61,79; H 6,62; N 3,91.

1.2 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetoxifenil)-pentanedióico (1,3 g, 3,24 mmol) e cloreto de cobalto (II) hexa-hidratado (1,54 g, 6,48 mmol) em metanol (50 mL). Enquanto se mantém a temperatura igual ou inferior a 20°C com um banho de gelo adiciona-se gradualmente boro-hidreto de sódio (2,17 g, 57 mmol). Uma vez terminada a adição, deixa-se a mistura reaccional em repouso à temperatura ambiente durante 18 horas. Evapora-se a mistura reaccional *in vacuo* para se obter um resíduo. Distribui-se o resíduo entre diclorometano e uma solução de ácido clorídrico 1 M. Extrai-se a camada aquosa várias vezes com diclorometano,

238

reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/metanol a 20/1. Remove-se o solvente residual *in vacuo* à temperatura de 82°C para se obter o composto do título: $R_f=0,74$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 5/1); P.F.: $116-118^\circ\text{C}$. Análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C 62,53; H 6,89; N 4,56; Encontrada: C 62,52; H 6,85; N 4,50.

1.3 Síntese da 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se hidreto de alumínio e lítio (0,99 g, 26,0 mmol) e 20 ml de tetra-hidrofurano anidro. Lentamente adiciona-se éster etílico do ácido (3-(3,4-dimetoxifenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético (2,0 g, 6,5 mmol) sob a forma de uma solução em 40 ml de tetra-hidrofurano anidro. Uma vez terminada a adição aquece-se a refluxo. Decorridas 18 horas, arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se 1 mL de água gota a gota com uma velocidade tal que a temperatura da mistura reaccional não ultrapassa 20°C . Arrefece-se até 10°C , e adiciona-se 1,0 mL de uma solução de hidróxido de sódio a 15%. Adiciona-se 3 mL de água. Decorridos 15 minutos, filtra-se a mistura reaccional e concentra-se o filtrado *in vacuo* para se obter o composto do título: $R_f=0,68$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 5/1).

Prepara-se uma amostra analítica como segue: Reúne-se 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (0,51 g, 2,02 mmol) e ácido oxálico (0,18 g, 2,00 mmol) em tetra-hidrofurano (70 mL). Decorridas 18 horas, filtra-se e seca-se. Tritura-se com 100 mL de éter dietílico, filtra-se e seca-se *in vacuo* à temperatura de 81°C para se obter o composto do título sob a forma do seu sal oxalato: P.F.: $140-142^\circ\text{C}$. Análise elementar calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C

28

56,30; H 6,79; N 4,10; Encontrada: C 56,15; H 6,76; N 4,13.

1.4.1 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se (3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (2,27 g, 9,03 mmol) e N-metilmorfolina (2,48 mL, 2,26 mmol) em 100 ml de diclorometano anidro. Arrefece-se a mistura reaccional até -5°C com um banho de sal-gelo. Lentamente, adiciona-se cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoil (2,2 g, 9,5 mmol) sob a forma de uma solução em 30 mL diclorometano. Aquece-se até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, extrai-se a mistura reaccional com uma solução saturada de carbonato de potássio. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol a 95% para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e 100 mL de diclorometano e extrai-se 3 vezes com uma solução de ácido clorídrico 1M e uma solução saturada de carbonato de potássio. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/metanol a 20/1 para se obter um óleo: $R_f=0,14$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 20/1). Seca-se *in vacuo* à temperatura de 110°C para se obter o composto do título sob a forma de um vidro: P.F.: $60-62^{\circ}\text{C}$. Análise elementar calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: C 64,70; H 7,01; N 3,14; Encontrada: C 64,40; H 7,21; N 2,85.

1.4.2. Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

288

Reúne-se 3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (5,34 g, 21,2 mmol) e carbonato de sódio (1,24 g, 11,7 mmol) em acetato de etilo/água (4/1) (120 mL). Arrefece-se a mistura reaccional até -5°C com um banho de sal-gelo. Lentamente, adiciona-se cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (5,14 g, 22,3 mmol) sob a forma de uma solução em acetato de etilo (60 mL) com uma velocidade tal que a temperatura da mistura reaccional não ultrapassa os 0°C . Mantém-se a temperatura de reacção igual a cerca de 0°C . Decorridas 18 horas, separa-se a camada orgânica. Extrai-se a camada orgânica duras vezes com uma solução aquosa de 1M de ácido clorídrico, com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se as camadas aquosas e neutraliza-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se as camadas aquosas neutralizadas com diclorometano. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um outro resíduo. Reúne-se os resíduos e cromatografa-se sobre gel de sílica e eluindo com diclorometano/metanol a 10/1 para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e diclorometano (100 mL), e extrai-se 3 vezes com uma solução de ácido clorídrico 1M com uma solução saturada de carbonato de potássio. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título: $R_f=0,23$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 10/1).

1.5 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metano-sulfoni-
loxietil)-pirrolidina

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-hidroxietyl)-
pirrolidina (0,43 g, 0,97 mmol), trietilamina (3,3 mL, 2,4 mmol), e 30 mL de

258

diclorometano anidro. Arrefece-se a mistura reaccional até -5°C com um banho de sal-gelo. Lentamente, adiciona-se cloreto de metano-sulfonilo (0,082 mL, 1,06 mmol) com uma velocidade tal que a temperatura da mistura reaccional não ultrapassa os 2°C . Aquece-se até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, extingue-se a reacção por adição de gelo. Separa-se a camada orgânica e extrai-se 3 vezes com uma solução de ácido clorídrico 1M e 2 vezes com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título: $R_f=0,48$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 20/1).

1.6 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin)-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-pirrolidina

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina (0,86 g, 1,64 mmol), sal de ácido clorídrico 4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)piperidina (0,57 g, 1,97 mmol), iodeto de sódio (0,25 g, 1,64 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,84 g, 6,6 mmol) em acetonitrilo (12 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 10 horas, arrefece-se e dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo. Extrai-se três vezes com uma solução saturada aquosa de cloreto de amónio, duas vezes com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título: $R_f=0,68$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 5/1).

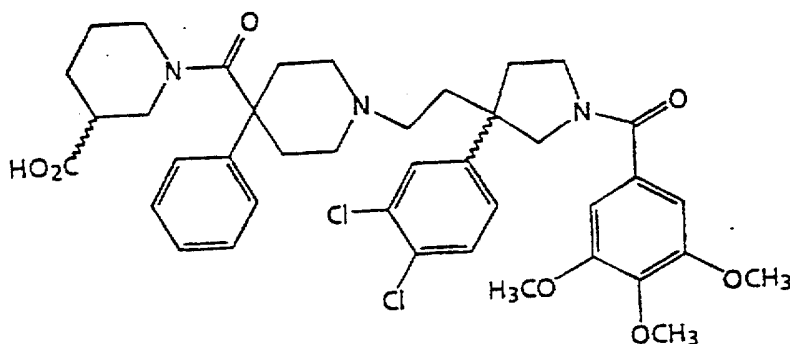
1.7 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil)-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-pirrolidina

258

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-(3,4-dimetoxifenil)-pirrolidina (0,3 g, 0,4 mmol) e hidróxido de lítio (60 mg, 2,4 mmol) em tetra-hidrofurano/água (6 mL/6 mL). Decorridas 3 horas, concentra-se *in vacuo* para eliminar a maior parte do tetra-hidrofurano e dilui-se com água. Ajusta-se o pH a cerca de 7 utilizando uma solução aquosa 1M de ácido clorídrico. Extrai-se três vezes com diclorometano, ajustando o pH conforme necessário para manter igual a pH 7 na camada aquosa. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

EXEMPLO 2

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



2.1.1 Síntese do éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-pentanodióico

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.1 utilizando 3,4-diclorofenilacetoni-trilo (30,0 g, 0,161 mol). Purifica-se mediante recristalização em éter dietílico para se obter o composto do título: $R_f=0,28$ (gel de sílica, acetato de etilo a 20%/hexano), P.F.: 68-69°C. Análise elementar calculada para C₁₆H₁₇Cl₂NO₄: C 53,65; H 4,78; N 3,91; Encontrada: C 53,69; H 4,79; N 3,93.

ZS

2.1.2 Síntese do éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-pentanodióico

Arrefece-se uma solução de bis-(trimetilsilil)-amida de sódio (480 lb, 1 M em THF) até a uma temperatura de cerca de -10°C e agita-se. Adiciona-se uma solução de 3,4-diclorofenilacetonitrilo em éter metil-t-butílico (34,5% em peso, 125 lb de solução) com uma velocidade tal que a temperatura da mistura reaccional não ultrapasse cerca de 10°C . Reúne-se o bromoacetato de etilo (94 lb) e éter metil-t-butílico (cerca de 125 lb) e arrefece-se até cerca de -18°C e adiciona-se então uma solução preparada anteriormente no decurso de 60-90 minutos. Uma vez terminada a reacção, conforme determinado mediante cromatografia, adiciona-se 18 galões de água. Adiciona-se uma solução aquosa de ácido clorídrico 12 M até ao pH ser igual a cerca de 4. Se o pH cair abaixo de 3, utiliza-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 20% para elevar o pH a cerca de 4. Separa-se as camadas e extrai-se a camada orgânica com salmoura. Evapora-se *in vacuo* a cerca de 40°C para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e isopropanol (cerca de 45 lb) e evapora-se *in vacuo* a uma temperatura de 40°C para se obter um resíduo. Adiciona-se isopropanol (190 lb), aquece-se até cerca de 35°C e arrefece-se então até cerca de -10°C para se obter um sólido. Colhe-se o sólido mediante filtração, lava-se com isopropanol frio e centrifuga-se para se obter um composto do título sob a forma de um bolo húmido que contém isopropanol.

2.2.1 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.2 utilizando o éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-pentanodióico (10 g, 28 mmol). Purifica-se mediante

cromatografia sobre gel de sílica eluindo em sequência com metanol a 3%/diclorometano e em seguida com metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título.

2.2.2 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se o éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-pentanodióico (32 g, 89 mmol) e etanol (150 mL) em um frasco de Parr. Adiciona-se 100 g de níquel de Raney e 40 mL de uma solução aquosa concentrada de amoníaco. Hidrogena-se a 50 psi durante 24 h. Filtra-se através de uma almofada de celite e lava-se os sólidos com etanol. Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter o resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre o gel de sílica eluindo com metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título: $R_f=0,34$ (gel de sílica, 6% de metanol/diclorometano); P.F.: 87-90°C. Análise elementar calculada para $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$: C 53,18; H 4,78; N 4,43; Encontrada: C 53,34; H 4,71; N 4,71.

2.2.3 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se 24 lb de níquel de Raney e com 19 lb de uma solução aquosa concentrada de amoníaco. Adiciona-se uma solução de éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-pentanodióico (15 lb) e etanol (117 lb) no reactor de pressão. Hidrogena-se a 200 psi e 35°C. Decorridas 20 horas, arrefece-se, ventila-se o vaso, purga-se com azoto e filtra-se. Lava-se os sólidos com etanol. Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um resíduo. Cristaliza-se o resíduo mediante dissolução em acetato de etilo e tritura-se a solução com heptano para se obter um sólido. Isola-se o sólido para se obter o composto do título. Análise elementar

238

calculada para $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$: C 53,18; H 4,78; N 4,43; Encontrada: C 53,18; H 4,72; N 4,46.

2.2.4 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-pentanodióico (6,7 kg, bolo húmido contendo isopropanol, cerca de 3% L.O.D.) e etanol 3C (52 kg) em um reactor de pressão. Adiciona-se níquel de Raney em água (17,5 kg, cerca de 11 kg de catalisador activo) e uma solução aquosa concentrada de amoníaco (8,7 kg). Hidrogena-se a 200 psi e 35°C. Uma vez terminada a reacção, arrefece-se, ventila-se o reactor e purga-se com azoto. Filtra-se através de um saco de filtro, lava-se com etanol e depois filtra-se através de um filtro de cartucho com 0,2 micron e lava-se os sólidos com etanol. Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter o composto do título.

2.2.5 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se níquel de Raney (lavado duas vezes com água e duas vezes com etanol, 3,6 kg), éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-pentanodióico (1260 g, 3,51 mmol), etanol (9 L), 1,6 L de uma solução aquosa concentrada de amoníaco em uma autoclave de 5 galões. Hidrogena-se a 55 psi. Decorridas 20 horas, ventila-se o vaso, purga-se com azoto e filtra-se. Lava-se os sólidos com etanol (cerca 1 L). Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com 10 L de acetato de etilo e extrai-se duas vezes com 1 L de água e depois com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cristaliza-se o resíduo em acetato de

25

etilo (cerca de 1,8 L) e heptano (cerca de 7,2 L) para se obter um sólido. Isola-se o sólido para se obter o composto do título: P.F.: 98-99°C.

2.3 Síntese da (3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Arrefece-se uma solução de hidreto de alumínio e lítio (450 mL, 1M em tetra-hidrofurano, 450 mmol) à temperatura de -10°C com um banho de gelo/acetona. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de ácido sulfúrico (12 mL, 99,999%, 225,3 mmol) em tetra-hidrofurano (35 mL). (Ter cuidado quando da adição do ácido sulfúrico ao tetra-hidrofurano e também quando da adição da solução de ácido sulfúrico/tetra-hidrofurano à solução de hidreto de alumínio e lítio). Uma vez terminada a adição, agita-se durante 1 hora. Aquece-se até à temperatura ambiente e agita-se durante 2 horas. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de éster etílico do ácido (3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético (23,2 g, 73,4 mmol) em tetra-hidrofurano (70 mL). Aquece-se a uma temperatura compreendida entre 45 e 50°C durante 36 horas. Arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de tetra-hidrofurano/água (1/1, 70 mL). Filtra-se e lava-se o bolo do filtro com tetra-hidrofurano e diclorometano, retendo o filtrado. Reúne-se o bolo do filtro com tetra-hidrofurano/água/solução de hidróxido de sódio a 15% (1 L/70 mL/20 mL) e agita-se vigorosamente durante 2 horas. Filtra-se e reúne-se com o filtrado obtido anteriormente. Concentra-se os filtrados reunidos *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em diclorometano e seca-se sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Recristaliza-se o resíduo em éter dietílico para se obter o composto do título: R_f=0,27 (gel de sílica, 9:1:0,2; diclorometano/metanol/hidróxido de amónio); P.F.: 91-94°C. Análise elementar

238

calculada para $C_{12}H_{15}Cl_2NO$: C 55,40; H 5,81; N 5,38; Encontrada: C 55,64; H 5,88; N 5,20.

2.4 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-(3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Reúne-se 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (288 mg, 1,1 mmol) e N-metilmorfolina (0,27 mL, 2,27 mmol) em diclorometano (10 mL). Arrefece-se até $-78^{\circ}C$ com um banho de neve carbónica/acetona. Adiciona-se uma solução de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (250 mg, 1,1 mmol) em diclorometano (3 mL). Aquece-se a mistura reaccional até $0^{\circ}C$. Decorrida 1 hora, extrai-se a mistura reaccional com uma solução de ácido clorídrico 1M e com uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 50%/hexano e metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título: $R_f=0,38$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

2.5.1 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-(3-(3,4-(diclorofenil)-3-(2-metanosulfoniloxietil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.5 mas utilizando 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina para se obter o composto do título.

2.5.2 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metanosulfoniloxietil)-pirrolidina

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (200 mg, 0,44 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,17 mL, 0,97 mmol)

258

em diclorometano (25 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se, gota a gota, cloreto de metano-sulfonilo (0,066 g, 0,57 mmol). Decorridas 2 horas, extrai-se com uma solução de ácido clorídrico 1 M e com uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título: R_f=0,42 (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano); P.F.: 64,0-66,0°C.

2.5.3 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloetil)-pirrolidina

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (200 mg, 0,44 mmol) e N-metilmorfolina (0,97 mmol) em tolueno (10 mL). Adiciona-se, gota a gota, cloreto de metano-sulfonilo (0,066 g, 0,57 mmol). Decorridas 12 horas, dilui-se com 20 mL de tolueno e extrai-se com uma solução de ácido clorídrico 1 M e com uma solução de bicarbonato de sódio a 5%. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

2.6 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil)-4-(3-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.6 mas utilizando 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloetil)-pirrolidina e sal do ácido clorídrico da 4-fenil-4-((3-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter o composto do título.

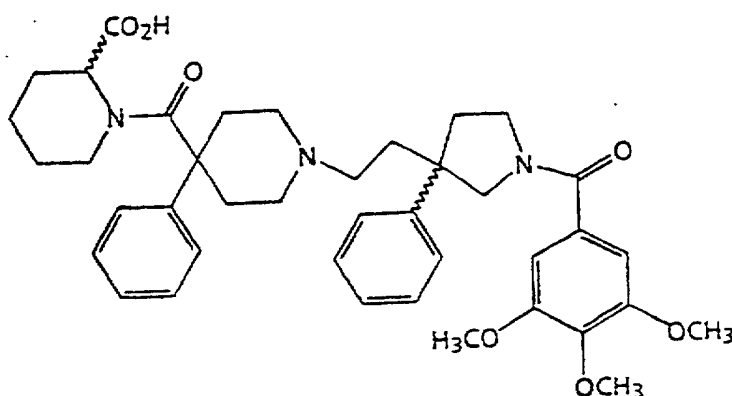
2.7 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((3-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

258

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.7 mas utilizando 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-((3-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

EXEMPLO 3

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-fenilpirrolidina



3.1.1 Síntese do éster dietílico do ácido 3-ciano-3-fenilpentanodióico

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.1 mas utilizando fenilacetoneitrilo (5,85 g, 50,0 mmol). Purifica-se media cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 20% em hexano para se obter um composto do título: $R_f=0,23$ (gel de sílica, acetato de etilo a 20% em hexano).

3.2.1 Síntese do éster dietílico do ácido 3-ciano-3-fenilpentanodióico

Reúne-se fenilacetoneitrilo (5,85 g, 50,0 mmol) e tetra-hidrofurano (140 mL). Arrefece-se até cerca de 5°C. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de bis-(trimetilsilil)-amida de sódio (800 mL, 1 M em tetra-hidrofurano, 800 mmol). Uma vez terminada a adição, aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e deixa-se sobre agitação durante 1 hora. Transfere-se a solução anterior através de

258

uma cânula para uma solução arrefecida (-8°C) de bromoacetato de etilo (84,5 mL, 762 mmol) em tetra-hidrofurano (500 mL) com uma velocidade tal que a temperatura da mistura reaccional não ultrapassa cerca de 20°C . Deixa-se sob agitação à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, dilui-se com 1,5 L de éter dietílico e extrai-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, em seguida com água e finalmente com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Destila-se o resíduo mediante destilação bolbo-a-bolbo para se obter um composto do título: P.E. 140.150°C a 0,2 mm Hg.

3.1.3 Síntese do éster dietílico do ácido 3-ciano-3-fenilpentanodióico

Reúne-se fenilacetoneitrilo (175,5 g, 1,5 mol) e tetra-hidrofurano (1,95 L). Arrefece-se até cerca de 0°C . Adiciona-se gota a gota no decurso de cerca de 15 minutos, uma solução de bis-(trimetilsilil)-amida de sódio (3,2 L, 1 M em tetra-hidrofurano, 3,2 mol). Uma vez terminada a adição, aquece-se a mistura adicional até à temperatura ambiente e deixa-se sob agitação durante 1 hora. Transfere-se a solução anterior no decurso de cerca de 45 minutos para uma solução arrefecida (cerca de -20°C) de bromoacetato de etilo (510 g, 3,05 mol) em tetra-hidrofurano (1,95 L). Aquece-se até à temperatura ambiente e deixa-se sob agitação. Decorridas 18 horas, dilui-se com 3 L de éter dietílico e com 1,5 L de água. Extrai-se duas vezes com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio (2,25 L) e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Destila-se o resíduo mediante destilação bolbo-a-bolbo para se obter o composto do título: P.E.: $180-190^{\circ}\text{C}$ a 30 mm de Hg. Análise

elementar calculada para $C_{16}H_{19}NO_4$: C, 66,43; H, 6,62; N, 4,84, Encontrada: C, 66,34; H, 6,57; N, 4,82.

3.2.1 Síntese do éster dietílico do ácido 3(3-fenil-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.2.2 mas utilizando o éster dietílico do ácido 3-ciano-3-fenilpentanodióico para se obter o composto do título: $R_f=0,60$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

3.2.2 Síntese do éster dietílico do ácido (3-fenil-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se éster dietílico do ácido 3-ciano-3-fenilpentanodióico (93 g, 321 mmol) e etanol (400 mL) em um reactor de pressão de dois galões. Adiciona-se 280 g de níquel de Raney. Aquece-se até 50°C e carrega-se com 200 psi de hidrogénio. Decorridos 15 minutos, ventila-se o reactor e adiciona-se 120 mL de uma solução aquosa concentrada de amoníaco. Carrega-se o reactor com 200 psi de hidrogénio. Decorridas 7 horas, ventila-se o reactor e deixa-se em repouso durante 18 horas. Filtra-se através de uma almofada de celite e lava-se os sólidos com etanol. Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e 500 mL de éter dietílico/hexano a 1/5 e arrefece-se até -20°C . Decorridas 18 horas, decanta-se e adiciona-se 500 mL de éter dietílico/hexano a 1/5 e arrefece-se até -20°C para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e tritura-se com 500 mL de éter dietílico/hexano a 1/5. Filtra-se e dissolve em 300 mL de éter dietílico e adiciona-se 700 mL de hexano para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e seca-se para se obter o composto do título. Análise elementar calculada para $C_{14}H_{17}NO_3$: C, 68,00; H, 6,93; N, 5,66, Encontrada: C, 67,63; H, 6,99; N, 5,81.

3.2.3 Síntese do éster dietílico do ácido (3-fenil-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se éster dietílico do ácido 3-ciano-3-fenilpentanodióico (396,6 g, 1,37 mmol) e etanol (4 L), e 530 mL de amoníaco aquoso concentrado em uma autoclave de dois galões. Adiciona-se 410 g de níquel de Raney. Aquece-se até 24°C e carrega-se com 205 psi de hidrogénio. Decorridas 26 horas, ventila-se o reactor e purga-se com azoto. Filtra-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite e lava-se os sólidos com 1,5 L de etanol. Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter o composto do título.

3.2.4 Síntese do éster dietílico do ácido (3-fenil-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se éster dietílico do ácido 3-ciano-3-fenilpentanodióico (243 g, 0,84 mol) e etanol (2,5 L), 325 mL de amoníaco aquoso concentrado e níquel de Raney (250 g, previamente lavado três vezes com água) em uma autoclave de dois galões. Carrega-se com 200 psi de hidrogénio. Aquece-se até 50°C. Decorridas 24 horas, ventila-se o reactor e purga-se com azoto. Filtra-se a mistura reaccional através de uma almofada de celite e lava-se os sólidos com 1 L de etanol. Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um composto do título.

3.3.1 Síntese da 3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.3 mas utilizando éster etílico do ácido (3-fenil-5-oxopirrolidin-3-il)-acético (8,7 g, 35 mmol) para se obter, após recristalização em diclorometano/éter dietílico, o composto do título: P.F.: 115,0-117,0°C; $R_f=0,03$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano). Análise elementar calculada para $C_{12}H_{17}NO$: C, 75,36; H, 8,96; N, 7,32, Encontrada: C, 75,78; H, 8,96; N, 7,45.

3.3.2 Síntese da 3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se éster etílico do ácido (3-fenil-5-oxopirrolidin-3-il)-acético (301 g, 1,25 mmol) e tetra-hidrofurano (3,5 L). Arrefece-se até cerca de 5°C. Lentamente, adiciona-se gradualmente no decurso de cerca de 45 minutos uma solução de hidreto de alumínio e lítio em tetra-hidrofurano (3,9 L, 1 M, 3,9 mol). Terminada a adição aquece-se até 60°C. Decorridas 18 horas, arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se água/tetra-hidrofurano a 1/1 (1,95 L) gota a gota com uma velocidade tal que a temperatura da mistura reaccional não ultrapassa 20°C. Dilui-se a mistura reaccional com 2,25 L de tetra-hidrofurano e agita-se. Decorrida 1,5 horas, filtra-se a mistura reaccional. Suspende-se os sólidos em 3 L de éter dietílico e filtra-se. Reúne-se os filtrados e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e 4 L de diclorometano e extrai-se três vezes com 1 L de água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um sólido. Tritura-se o sólido com 0,3 L de éter dietílico, isola-se mediante filtração, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título: R_f=0,12 (gel de sílica diclorometano/metanol/amoníaco aquoso concentrado a 9/1/0,1).

3.3.3 Síntese da 3-fenil-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina

Reúne-se éster etílico do ácido (3-fenil-5-oxopirrolidin-3-il)-acético (171 g, 0,69 mmol) e tetra-hidrofurano (2 L). Arrefece-se até cerca de 5°C. Lentamente, adiciona-se no decurso de cerca de 15 minutos uma solução de hidreto de alumínio e lítio em tetra-hidrofurano (2,24 L, 1 M, 2,24 mol). Uma vez terminada a adição aquece-se até cerca de 60°C. Decorridas 18 horas, arrefece-se com um banho de gelo. Extingue-se lentamente mediante adição de 208 mL de uma solução aquosa saturada de tartrato de potássio e sódio. Uma vez terminada a extinção, adiciona-se

Na_2SO_4 (100 g) e celite (150 g) e agita-se. Decorridas 3 horas, dilui-se a mistura reaccional com 2 L de tetra-hidrofurano e filtra-se. Suspende-se os sólidos em 2 L de éter dietílico e filtra-se. Reúne-se os filtrados e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título: P.F.: 106-110°C. $R_f=0,12$ (gel de sílica de diclorometano/metanol/amoniaco aquoso concentrado a 9/1/0,1).

3.4.1 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.4.1 mas utilizando 3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina para se obter o composto do título: $R_f=0,38$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

3.4.2 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.4.2 mas utilizando 3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina para se obter o composto do título: $R_f=0,05$ (gel de sílica, acetato de etilo).

3.5 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-fenil-3-(2-metano-sulfoniloxyetyl)-pirrolidina

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (0,5 g, 1,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,9 mmol), e 17 mL de diclorometano anidro. Arrefece-se até 0°C utilizando um banho de gelo. Adiciona-se cloreto de metano-sulfonilo (201 mg, 1,36 mmol). Decorridas 2 horas, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano e extrai-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título: $R_f=0,26$ (gel de sílica, acetato de etilo).

28

3.6 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina

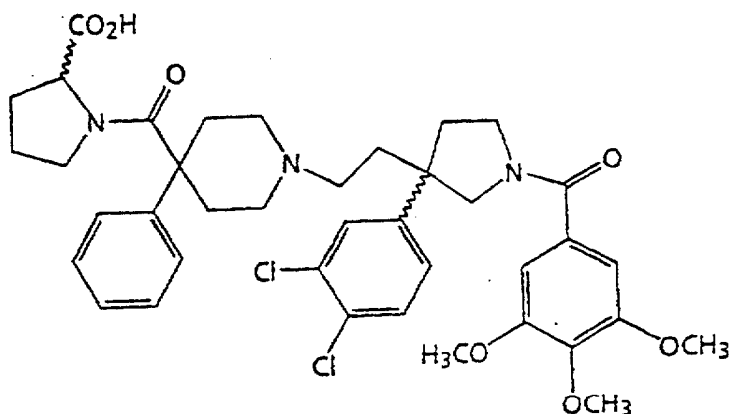
Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.6 mas utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-fenil-3-(2-metano sulfoniloxietil)-pirrolidina e sal cloridrato da 4-fenil-4-((2-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter o composto do título.

3.7 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.7 mas utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina para se obter o composto do título.

EXEMPLO 4

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



4.1 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

238

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.6 mas utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloetil)-pirrolidina e o sal cloridrato da 4-fenil-4-((2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter o composto do título.

4.2 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.7 mas utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-((2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 2

4-(Pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Reúne-se cloridrato de N-benzil-N-bis-(2-cloroetil)-amina (72,0 g, 269 mmol) e pirid-3-ilacetonitrilo (31,8 g, 269 mmol) e brometo de hexadeciltributilfosfônio (6 g) em uma solução aquosa de hidróxido de sódio (50% em peso, 400 mL). Aquece-se com um banho de vapor e agita-se vigorosamente. Decorridas 1,5 horas, arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Extrai-se a mistura reaccional três vezes com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas e extrai-se duas vezes com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10%. Reúne-se as camadas aquosas e tornam-se alcalinas com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (50% em peso). Extrai-se a camada aquosa alcalinizada três vezes com éter dietílico. Seca-se as camadas etéreas reunidas sobre MgSO₄ e filtra-se para se obter um filtrado. Purga-se o filtrado com cloreto de hidrogênio (gasoso) para se obter um sólido). Recolhe-se o sólido mediante filtração e seca-se *in vacuo* à

238

temperatura de 65°C para se obter o sal cloridrato da 1-benzil-4-(pirid-3-il)-4-cianopiperidina.

Reúne-se o sal cloridrato da 1-benzil-4-(pirid-3-il)-4-cianopiperidina (10,0 g, 28 mmol), hidróxido de sódio (7,6 g, 190 mmol) e 2 mL de água em 120 mL de etileno-glicol. Aquece-se a refluxo. Decorridas 15 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com 20 mL de metanol e 20 mL de etanol e agita-se para se obter um sólido. Filtra-se para remover o sólido. Adiciona-se 50 mL de etanol ao filtrado e agita-se durante 1 hora para se obter um segundo sólido. Remove-se o segundo sólido mediante filtração e acidifica-se o filtrado com uma solução aquosa de ácido clorídrico 12 M. Evapora-se o filtrado acidificado *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com diclorometano. Extrai-se com água. Ajusta-se o pH da camada aquosa até 7 utilizando bicarbonato de sódio. Evapora-se a camada aquosa *in vacuo* para se obter um resíduo, reúne-se o resíduo com etanol e evapora-se novamente *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com metanol e aquece-se até cerca de 50°C para se obter uma pasta. Filtra-se a pasta e adiciona-se 30 mL de acetona ao filtrado para se obter um sólido. Recolhe-se o sólido mediante filtração, lava-se com acetona e seca-se para se obter o ácido 1-benzil-4-(pirid-3-il)-piperidina-4-carboxílico.

Reúne-se ácido 1-benzil-4-(pirid-3-il)-piperidina-4-carboxílico (5,1 g), 4-carboetoximetilpiperazina (5,8 g), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,0 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,6 g) em dimetilformamida (130 mL). Decorridas 60 horas, dilui-se a mistura reaccional com 1 L de acetato de etilo. Extrai-se a mistura reaccional diluída com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, e

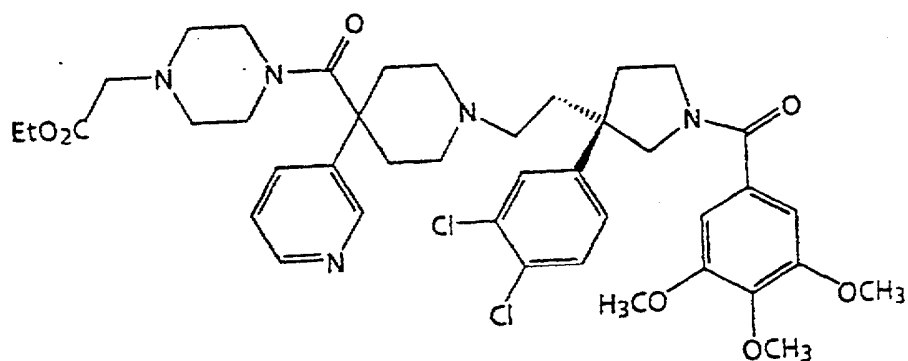
258

evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico, filtra-se e seca-se para se obter a 1-benzil-4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina. $R_f=0,52$ (gel de sílica, diclorometano/metanol/amoníaco aquoso concentrado a 90/10/1).

Reúne-se a 1-benzil-4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (1,9 g) e 200 mL de etanol. Adiciona-se 1,2 g de paládio a 5% sobre carvão. Hidrogena-se num aparelho de pressão a 65 psi. Decorridas 17 horas, filtra-se através de celite para eliminar o catalisador e evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com diclorometano/metanol a 98/2, diclorometano/metanol a 96/4, diclorometano/metanol/amoníaco aquoso concentrado a 94/6/0,6 e em seguida diclorometano/metanol/amoníaco aquoso concentrado a 94/8/0,6 para se obter o composto do título.

EXEMPLO 5

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



238

5.1.1 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(3-hidroxi-etil)-pirrolidina e do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (R)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (1,0 g, 38,5 mmol) e butanona. Adiciona-se uma solução de ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (1,6 g, 38,0 mmol) em butanona (80 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridos 15 minutos, arrefece-se até à temperatura ambiente e arrefece-se então ainda com um banho de sal-gelo. Filtra-se o sólido que se forma e lava-se com butanona. Recristaliza-se o sólido em água/metanol para se obter o sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (S)-(-)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina: P.F.: 201-204°C (dec.) $[\alpha]_D^{20} = -18,9^\circ$ (c=0,60, dimetilsulfóxido). A análise de difracção de raios X de um cristal individual confirma a configuração (S). A análise sobre HPLC, de uma amostra analítica da amina livre obtida por extracção, utilizando uma coluna CHIRALPAK AD 25 cm x 0,46 cm eluindo com pentano/metanol/trietilamina (80/10/0,1) com um caudal de 1,0 mL/minuto indicam um excesso enantiomérico de 96%, (96% ee), um tempo de retenção do isómero (S) de 11,2 minutos e um tempo de retenção do isómero (R) de 14,5 minutos.

5.1.2 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina e sal cloridrato da (R)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (0,8 g, 19 mmol) e uma solução aquosa de ácido clorídrico 12 M (0,16 mL, 19 mmol) em água/metanol (10 mL)/(10 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (1,0 g, 38,5 mmol) em metanol (10 mL).

235

Decorridos 15 minutos, arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente. Filtra-se o sólido que se forma e lava-se com água para se obter o sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina: P.F.: 201-204°C (dec). Análise por HPLC, tal como descrito no Exemplo 5.1.1 indica um excesso enantiomérico de 97%, (97% ee).

5.1.3 Síntese e desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Reúne-se 40 lb de éster etílico do ácido (3-(3,4-diclorofenil)-5-oxopirrolidin-3-yl)-acético e tetra-hidrofurano (260 lb). Purga-se o vaso com azoto. Adiciona-se uma solução de complexo de borano-sulfureto de dimetilo (38 lb, solução 2 M em tetra-hidrofurano). Aquece-se a refluxo. Decorridas 60 horas, destila-se até que a temperatura interior suba a cerca de 70°C e extingue-se então lentamente a reacção com 650 lb de metanol. Adiciona-se 650 lb de água. Adiciona-se 16 lb de ácido metano-sulfónico. Aquece-se a refluxo e elimina-se o destilado para remover a maior parte do tetra-hidrofurano residual. Reúne-se metanol (cerca de 18 galões) e ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (32 lb). Aquece-se a refluxo e transfere-se para o vaso que contém o resíduo anterior. Adiciona-se cristais de sementeira e arrefece-se lentamente até 10°C para se obter um sólido. Recolhe-se o sólido e combina-se com metanol (145 gal) e água (145 gal). Aquece-se refluxo. Decorrida 1 hora, arrefece-se lentamente até 10°C para se obter um sólido. Recolhe-se o sólido para se obter, após secagem, o composto do título.

5.1.4 Desdobramento para se obter a (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

258

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolina (4,5 g, 9,9 mmol) e diclorometano/piridina (70 mL, 6/1). Adiciona-se anidrido acético (1,04 mL, 11,0 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (50 mg, 0,41 mmol). Decorridas 2 horas, concentra-se a mistura reaccional *in vacuo* para se obter um residuo. Dissolve-se o residuo em acetato de etilo e extrai-se com uma solução de ácido clorídrico 1M (2 x 200 mL), com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um residuo. Cromatografa-se o residuo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo para se obter 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-acetoxietil)-pirrolidina: R_f=0,38 (gel de sílica, acetato de etilo). Análise elementar calculada para C₂₄H₂₇Cl₂NO₆: C 58,07; H 5,48; N 2,82; Encontrada: C 57,67; H 5,46; N 2,94.

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-acetoxietil)-pirrolidina (6,6 g, 13,3 mmol) e diclorometano (100 mL). Adiciona-se 32 g de gel de sílica. Concentra-se a suspensão *in vacuo* para se obter um residuo. Suspende-se o residuo em um tampão de fosfato (800 mL, 0,1 M, pH=7,5, preparou-se o tampão com 11,5 g de H₃PO₄ (85%) diluído até a 1 L com água desionizada e ajustando então o pH com grânulos sólidos de hidróxido de potássio (até 7,5) para se obter uma pasta. Trata-se a pasta com Lipase (13 g, EC 3.1.1.3, Tipo VII, de Candida cylindracea). Segue-se a reacção por HPLC com uma coluna CHIRALPAK AD 25 cm x 0,46 cm eluindo com pentano/etanol/metanol (80/15/5) com um caudal de 1,0 mL/minuto. Prepara-se uma alíquota para análise como segue: centrifuga-se a solução durante 10 minutos a 14000 cm⁻¹, remove-se o sobrenadante e concentra-se sobre uma corrente de azoto para se obter um residuo, dissolve-se o residuo em

28

diclorometano (ca. 1 mL) e injecta-se na coluna para análise. Quando o excesso enantiomérico (ee) é satisfatório (>95% ee) para o (+)-acetato, filtra-se a mistura reaccional. Lava-se os sólidos com diclorometano (8 x 500 mL). Extrai-se o filtrado com diclorometano (8 x 500 mL). Cromatografa-se os sólidos sobre gel de sílica eluindo com metanol a 6%/diclorometano. Concentra-se o eluente reunido e os extractos *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em diclorometano, seca-se sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo para se obter a (+)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-acetoxietil)-pirrolidina; R_f=0,38 (gel de sílica, acetato de etilo). Análise elementar calculada para C₂₄H₂₇Cl₂NO₆ • 0,5 H₂O: C 57,14; H 5,59; N 2,78; Encontrada: C 57,37; H 5,45; N 2,87. [α]_D²⁰ = +36,4° (C=0,894, clorofórmio).

Reúne-se (+)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-pirrolidina (670 mg, 1,35 mmol) e uma solução aquosa de hidróxido de lítio (4,2 mL, 1M) em metanol (15 mL). Decorridas 3,5 horas, concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Dissolve-se o resíduo em diclorometano e extrai-se com uma solução de ácido clorídrico 1M e com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Seca-se o resíduo sob alto vazio durante 18 horas para se obter a (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina; R_f=0,11 (gel de sílica, acetato de etilo).

5.2.1 Síntese da (S)-(+)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se o sal do ácido (R,R)-di-p-anisóiltartárico da (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (0,14 g, 0,21 mmol), acetato de etilo (15

238

mL, acetonitrilo (6 mL), água (6 mL) e bicarbonato de sódio (0,09 g, 1,03 mmol). Arrefece-se até 0°C com um banho de sal-gelo. Adiciona-se cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoil (0,048 g, 0,21 mmol). Decorridos 30 minutos, aquece-se até à temperatura ambiente. Decorridos 30 minutos à temperatura ambiente, distribui-se a mistura reaccional entre acetato de etilo e salmoura. Extrai-se a camada orgânica com uma solução de ácido clorídrico 1M e depois com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título: R_f=0,11 (gel de sílica, acetato de etilo). $[\alpha]_D^{20} = +61,7^\circ$ (c=1,01, metanol).

5.2.2 Síntese da (S)-(+)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se o sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (6,0 g, 8,84 mmol), acetona (40 mL), água (40 mL), hidróxido de sódio (0,335 g, 8,87 mmol) e bicarbonato de sódio (3,73 g, 8,87 mmol). Arrefece-se até cerca de 0°C. Adiciona-se uma solução de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoil (2,2 g, 9,7 mmol) em acetona (12 mL) no decurso de cerca de 15 minutos. Decorridas 3 horas, distribui-se a mistura reaccional entre acetato de etilo e salmoura. Extrai-se a camada orgânica com uma solução de hidróxido de sódio 1M, com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, com uma solução de ácido clorídrico 1 M, e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título: R_f=0,11 (gel de sílica, acetato de etilo).

5.3 Síntese da (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina

238

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2 mas utilizando (S)-(+)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-*etil*)-pirrolidina (1,351 mmol) e cloreto de metano-sulfonilo (0,14 mL, 1,81 mmol) para se obter o composto do título: $R_f=0,27$ (gel de sílica, acetato de etilo).

5.4.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina (2 g), 4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin)-1-il)-carboxamido)-piperidina (5,9 g) e N,N-diisopropiletilamina (1,53 g) em acetonitrilo (40 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 12 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo, diclorometano/metanol a 98/2 e em seguida com diclorometano/metanol a 96,5/3,5, diclorometano/metanol a 95/5 e diclorometano/metanol a 94/6 para se obter o composto do título. $R_f=0,43$ (gel de sílica, diclorometano/metanol a 9/1).

5.4.2 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico (3,5 kg, 16,5 mol) e 1,2 dimetoxietano (14,2 kg) e dimetil-formamida (4 g). Arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se cloreto oxalilo (2,99 kg, 23,5 mmol) no decurso de cerca de 50 minutos não deixando que a temperatura da reacção ultrapasse cerca de 19°C. Decorridas 20 horas, concentra-se *in vacuo* à temperatura de 25° para remover cerca

de 3,7 kg de destilado para se obter uma solução de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoílo.

Reúne-se sal do ácido (R,R)-di-p-anisóiltartárico da (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (9,05 kg, 13,3 mol), carbonato de potássio (6,42 kg) em acetona (27,2 kg). Arrefece-se até cerca de 5°C e adiciona-se água (8,3 galões). Arrefece-se até cerca de 3°C e adiciona-se lentamente uma solução de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (14,0 kg, 26,9% em 1,2-dimetoxietano, 16,3 mol) no decurso de cerca de 25 minutos. Uma vez terminada a reacção, aquece-se até 25°C. Dilui-se a mistura reaccional com 36,5 kg de tolueno. Separa-se as camadas e extrai-se a camada orgânica com 2 galões de uma solução de água e 2 kg de uma solução aquosa de ácido clorídrico 3 M e em seguida com salmoura. Concentra-se a camada orgânica *in vacuo* até permanecerem cerca de 5 galões. Adiciona-se 18,2 kg de tolueno e concentra-se novamente *in vacuo* até permanecerem 5 galões. Adiciona-se 36,15 kg de tolueno e arrefece-se até cerca de -3°C. Adiciona-se N-metilmorfolina (6,85 kg, 67,7 mol) e em seguida cloreto de metano-sulfonilo (3,40 kg, 29,7 mol). Uma vez terminada a reacção, adiciona-se 4,8 galões de água e aquece-se até cerca de 25°C. Separa-se as camadas e extrai-se a camada orgânica com uma solução aquosa de ácido clorídrico 3 M (18,1 kg). Separa-se as camadas para se obter uma solução de (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxyetyl)-pirrolidina.

Reúne-se a solução anterior de (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxyetyl)-pirrolidina, carbonato de potássio (4,07 kg, 29,5 mol), 4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-

258

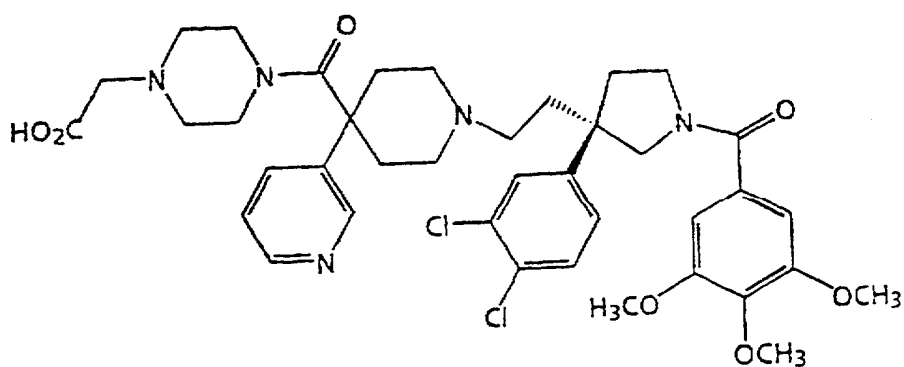
-piperidina (12,0 mol) e água (3,3 gal). Aquece-se até cerca de 70°C. Uma vez terminada a reacção, dilui-se a mistura reaccional com metil-etil-cetona (18,1 kg) e após 15 minutos de agitação, separa-se as camadas. Extrai-se camada orgânica com 3,4 galões de água e em seguida concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

5.5 Síntese do sal cloridrato do ácido (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,1 g) e diclorometano (50 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Purga-se com um ácido clorídrico (gás, cerca de 1,6 g) no decurso de cerca de 10 minutos. Evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo, adiciona-se duas vezes 50 mL de etanol e evapora-se *in vacuo* para se obter, após secagem, o composto do título.

EXEMPLO 6

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



6.1 Síntese do sal cloridrato de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-(pirid-3-il)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,3 g, 0,4 mmol) e hidróxido de lítio (59 mg, 2,34 mmol) em tetra-hidrofurano/água (6 mL/6 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Decorridas 2 horas, evapora-se *in vacuo* para eliminar o tetra-hidrofurano, arrefece-se com um banho de gelo e acidifica-se (pH de cerca de 5), a mistura reaccional aquosa utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Ajusta-se o pH da mistura reaccional aquosa até cerca de 7 utilizando bicarbonato de sódio e extrai-se com diclorometano. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄ e filtra-se. Purga-se o filtrado com ácido clorídrico (gasoso) e evapora-se *in vacuo* para e obter, após secagem, o composto do título. R_f=0,71 (gel de sílica, diclorometano/metanol/amoníaco aquoso concentrado, a 80/20/1).

PREPARAÇÃO 3

Sal cloridrato do ácido 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Reúne-se ácido 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (27,0 g, 88,5 mmol), N,N-diisopropiletilamina (34 mL, 0,195 mol), 4-carboetoximetilpiperazin (5,8 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (13,2 g, 98 mmol) em diclorometano (400 mL). Adiciona-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (18,7 g, 87,5 mmol). Decorridas 20 horas, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano e extrai-se duas vezes com água.

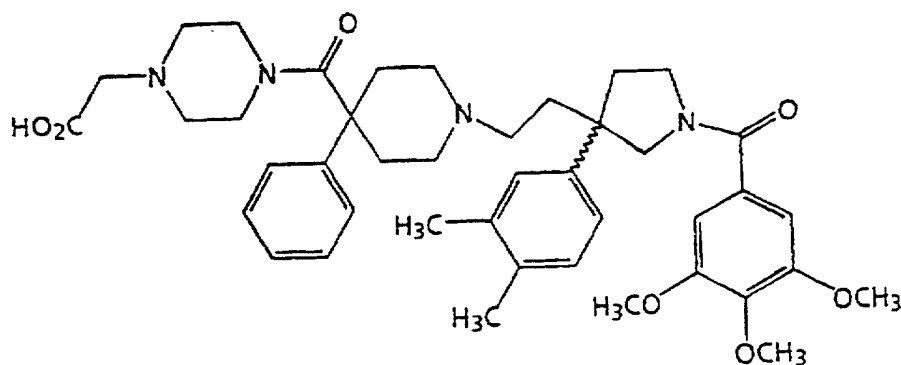
238

Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 20%/hexano, acetato de etilo, diclorometano/metanol a 94/6 e diclorometano/metanol a 90/10 para se obter 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il))-carboxamido)-piperidina.

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il))-carboxamido)-piperidina (37,5 g, 78 mmol) e diclorometano (300 mL). Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em dioxano (70 mL, 4 M, 280 mmol). Decorridas 5 horas, adiciona-se éter dietílico e prossegue-se a agitação para se obter um sólido. Isola-se o sólido, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 7

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il))-carboxamido)-piperidín-1-il)-etil-3-(3,4-dimetilfenil)-pirrolidina



7.1.1 Síntese do éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetilfenil)-pentanodióico

Reúne-se 3,4-dimetilfenilacetnitrilo (50,0 mmol) e tetra-hidrofurano (140 mL). Arrefece-se até cerca de 5°C. Adiciona-se gota a gota uma solução de bis-

238

-(trimetilsilil)-amida de sódio (800 mL, 1 M em tetra-hidrofurano, 800 mmol). Uma vez terminada a adição, aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e deixa-se sobre agitação durante 1 hora. Transfere-se a solução anterior através de uma cânula para uma solução arrefecida (-8°C) de bromoacetato de etilo (84,5 mL, 762 mmol) em tetra-hidrofurano (500 mL) com uma velocidade tal que a temperatura da mistura reaccional não ultrapasse cerca de 20°C. Deixa-se sobre agitação à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, dilui-se com 1,5 L de éter dietílico e extrai-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, depois com água e finalmente com uma solução aquosa saturada com cloreto de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

7.1.2 Síntese do éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetilfenil)-pentanodióico

Arrefece-se uma solução de bis-(trimetilsilil)-amida de sódio (723 mL, 1 M em tetra-hidrofurano, 723 mmol) à temperatura de 0°C com um banho de gelo. Adiciona-se uma solução de 3,4-dimetilfenilacetoneitrilo (50,0 mmol) em tetra-hidrofurano (130 mL) no decurso de cerca de 1,5 horas. Uma vez terminada a adição, aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e deixa-se sob agitação. Decorridas 2 horas, transfere-se a solução anterior através de um cânula para uma solução arrefecida (-50°C) de bromoacetato de etilo (126 g, 757 mmol) em tetra-hidrofurano (250 mL). Uma vez terminada a transferência, deixa-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, dilui-se com 500 mL de éter dietílico e extrai-se com água, com uma solução de ácido clorídrico 1 M, com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo*

ZS

para se obter um resíduo. Recristaliza-se o resíduo em éter dietílico para se obter o composto do título sob a forma de um sólido.

7.2.1 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-dimetilfenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.2.2 mas utilizando o éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetilfenil)-pentanodióico para se obter o composto do título.

7.2.2 Síntese do éster etílico do ácido (3-(3,4-dimetilfenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-dimetilfenil)-pentanodióico (56 g, 177 mmol) e etanol (500 mL) num balão de Parr. Adiciona-se 50 g de níquel de Raney e 85 mL de uma solução aquosa de amoníaco concentrado. Hidrogena-se à temperatura de 50°C e 100 psi durante 48 horas. Filtra-se através de uma almofada de celite e lava-se os sólidos com etanol. Evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com metanol a 6%/diclorometano para se obter o composto do título.

7.3 Síntese da 3-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.3 mas utilizando o éster etílico do ácido (3-(3,4-dimetilfenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético para se obter, após recristalização em diclorometano/éter dietílico, o composto do título: $R_f=0,35$ (gel de sílica, diclorometano/metanol/ácido acético a 85/10/5).

7.4 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-(3-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se 3-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (20 mmol) e 8,4 g de bicarbonato de sódio em 50 mL de acetona/água (50 mL). Adiciona-se uma

288

solução de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (4,6 g, 19,9 mmol) em 50 mL de acetona. Decorridas 3 horas, extrai-se a mistura reaccional três vezes com acetato de etilo. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título: $R_f=0,25$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

7.5 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-metano-sulfonilo-xietil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2 mas utilizando 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-hidroxi-*etil*)-pirrolidina para se obter o composto do título: $R_f=0,44$ (gel de sílica, acetato de etilo).

7.6 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetilfenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.6 mas utilizando 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-metano-sulfonilo-xietil)-pirrolidina e 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter o composto do título.

7.7 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(2-(4-fenil)-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-3-(3,4-dimetilfenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 1.7 mas utilizando 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dimetilfenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 4

Sal do ácido iodídrico 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

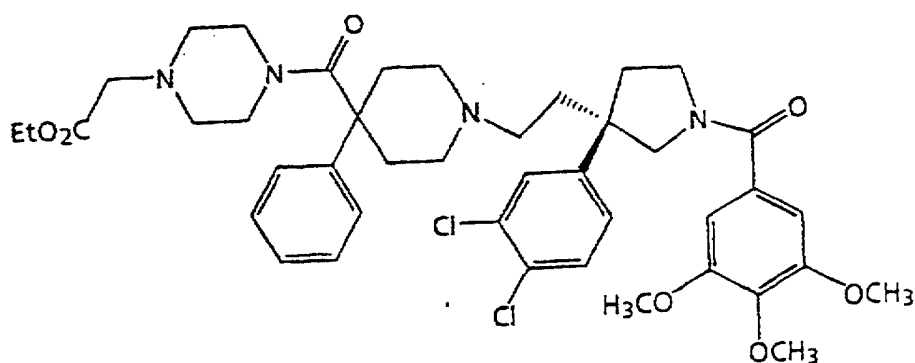
28

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il))-carboxamido)-piperidina (26,0 g, 56,7 mmol) e diclorometano (40 mL). Adiciona-se ácido iodídrico (gás, 2,8 g). Decorridas 3 hora, evapora-se *in vacuo* para se obter, após secagem, o composto do título.

Como alternativa, reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il))-carboxamido)-piperidina (10,0 g, 21,8 mmol) e etanol (700 mL). Adiciona-se uma solução aquosa de ácido iodídrico (57%, 6,1 mL, 45,75 mmol). Decorridas 2 horas, aquece-se a refluxo. Decorridas 19 horas, arrefece-se até à temperatura ambiente e dilui-se a mistura reaccional com 300 ml de éter dietílico para se obter um sólido. Arrefece-se com um banho de gelo. Decorrida 1 hora, recolhe-se o sólido mediante filtração, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título. Análise elementar calculada para $C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot 2 HI$: C 39,04; H 5,08; N 6,83; Encontrada: C 39,14; H 5,38; N 6,88.

EXEMPLO 8

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il))-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



238

8.1. Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxi-*etil*)-pirrolidina (2 g), sal do ácido iodídico de 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (3,1 g, 5 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (3 mL) em acetonitrilo (25 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 28 horas, arrefece-se a mistura reaccional e dilui-se com 200 mL de acetato de etilo. Filtra-se a mistura reaccional diluída e extrai-se o filtrado duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso saturado e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e éter dietílico/acetato de etilo (300 mL/70 mL). Aquece-se a refluxo e filtra-se para se obter um filtrado. Reúne-se o filtrado e 1 g do ácido oxálico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração. Reúne-se o sólido e diclorometano/solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (500 mL/500 mL) e agita-se. Separa-se a camada orgânica e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título. R_f=0,39 (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

8.1.2 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxi-*etil*)-pirrolidina (43,4 g, 81,5 mmol), sal cloridrato da 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (32 g, 70 mmol), e carbonato de potássio (35 g, 253 mmol) em tetra-hidrofurano (225 mL) e água (75 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 108 horas, arrefece-se a mistura reaccional e

238

separa-se a camada orgânica. Extrai-se a camada aquosa duas vezes com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas e seca-se sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo, metanol a 1%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano, metanol a 3%/diclorometano, metanol a 4%/diclorometano, metanol a 5%/diclorometano e em seguida metanol a 6%/diclorometano para se obter um composto do título. $R_f=0,39$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano). HRMS calculada para $C_{42}H_{53}Cl_2N_4O_7$ 795.329131. Encontrada: 795.329832.

8.2.1 Síntese do sal do ácido oxálico da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e tolueno (10 mL). Adiciona-se ácido oxálico (0,25 g, 2,8 mmol). Adiciona-se 5 mL de acetato de etilo para se obter um sólido. Decorridos 30 minutos, recolhe-se o sólido mediante filtração, lava-se com tolueno e seca-se para se obter o composto do título.

8.2.2 Síntese do sal do ácido oxálico da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e tolueno (10 mL). Adiciona-se ácido oxálico (0,125 g, 1,4 mmol).

ZS

Adiciona-se 3 mL de acetato de etilo para se obter um sólido. Decorridos 30 minutos, isola-se o sólido mediante filtração, lava-se com tolueno e seca-se para se obter um composto do título.

8.2.3 Síntese do sal do ácido oxálico da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e butanona (20 mL). Adiciona-se uma solução de ácido oxálico (0,125 g, 1,4 mmol) em 5 mL de butanona para se obter um sólido. Decorridos 5 minutos, isola-se o sólido mediante filtração e seca-se para se obter o composto do título.

8.3.1 Síntese do sal do ácido cloridrato (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (45,6 g, 57,3 mmol) e diclorometano (600 mL) e filtra-se. Com agitação, adiciona-se ácido clorídrico (gasoso). Decorrida 1 hora, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico, filtra-se e seca-se para se obter o composto do título.

8.3.2 Síntese do sal do ácido cloridrato (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-pirrolidina

238

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,19 g, 1,46 mmol) e diclorometano (15 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Purga-se a solução com ácido clorídrico gasoso. Decorrida 1 hora, evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

8.4 Síntese do sal do ácido maleico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,88 g, 1,1 mmol) e etanol (5 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se uma solução de ácido maleico (0,28 g, 2,4 mmol) em 5 mL de etanol. Decorridos 5 minutos, deixa-se arrefecer a mistura reaccional e adiciona-se éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e seca-se para se obter o composto do título.

8.5.1 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e acetato de etilo (5 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se uma solução de ácido fumárico (0,32 g, 2,76 mmol) em acetato de etilo/etanol (5 mL/5 mL). Decorridos 5 minutos, deixa-se arrefecer a mistura reaccional e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico para se obter o composto do título.

288

8.5.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e etanol (20 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se 0,30 g de ácido fumárico. Decorridos 15 minutos, deixa-se arrefecer a mistura reaccional e evapora-se *in vacuo* para se obter um residuo. Tritura-se o residuo com éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e seca-se para se obter o composto do título. Análise elementar calculada para $C_{48}H_{58}Cl_2N_4O_{13} \cdot 1,27 H_2O$: C, 58,07; H, 6,15; N, 5,64. Encontrada: C, 57,95; H, 6,13; N, 5,46.

8.6.1 Síntese do sal do ácido cítrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (2,0 g, 2,6 mmol) e acetato de etilo (10 mL). Aquece-se até cerca de 50°C. Adiciona-se uma solução de ácido cítrico (0,5 g, 2,6 mmol) em etanol (5 mL). Decorridos 30 minutos, deixa-se arrefecer a mistura reaccional e adiciona-se éter dietílico para se obter um sólido. Evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

8.6.2 Síntese do sal do ácido cítrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,5 g, 0,65 mmol) e acetato de etilo (4 mL). Aquece-se até cerca de 50°C. Adiciona-se uma solução de ácido cítrico (0,25 g, 1,3 mmol) em etanol (2 mL). Decorridos 30 minutos, deixa-se arrefecer a mistura reaccional e adiciona-se éter dietílico para se obter um sólido. Evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

8.6.3 Síntese do sal do ácido cítrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g) e etanol (30 mL). Adiciona-se uma solução de 0,5 g de ácido cítrico em 5 mL de etanol. Decorrida 1 hora, evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

8.7 Síntese do sal do ácido metano-sulfônico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (2,0 g, 2,6 mmol) e etanol (10 mL). Aquece-se até cerca de 45°C. Adiciona-se uma solução de ácido metano-sulfônico (1,0 g, 10,4 mmol) em 2 mL de éter dietílico. Decorridos 30 minutos, adiciona-se éter dietílico para se obter um sólido. Evapora-se *in vacuo* e adiciona-se éter dietílico. Decanta-se o solvente quatro vezes e adiciona-se éter dietílico. Isola-se o sólido mediante filtração e seca-se para se obter o composto do título.

258

8.8 Síntese do sal do ácido 2-hidroxietano-sulfônico da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-di-clorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e etanol (10 mL). Adiciona-se uma solução aquosa de ácido 2-hidroxietano-sulfônico (14 mL, 0,18 M, 2,52 mmol). Aquece-se a refluxo. Decorridos 15 minutos, arrefece-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um residuo. Tritura-se o residuo com éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e seca-se para se obter o composto do título.

8.9 Síntese do sal do ácido bromídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se 1 mL de etanol e 10 mL de éter dietílico. Arrefece-se com um banho de gel. Adiciona-se 0,2 mL de brometo acetilo. Decorridos 5 minutos, adiciona-se a solução anterior a uma solução de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (2,0 g) e acetato etílico (20 mL). Adiciona-se 40 mL de éter dietílico para se obter um sólido. Decorridas 1,5 horas, filtra-se, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título.

8.10 Síntese do sal do ácido tartárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

288

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e 0,6 g de ácido tartárico em 25 mL de acetona. Aquece-se até 50°C. Decorrida 1 hora arrefece-se até à temperatura ambiente. Decorridas 72 horas, concentra-se *in vacuo* e adiciona-se 40 mL de éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título.

8.11 Síntese do sal do ácido etano-sulfônico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,88 g) e etanol (20 mL). Adiciona-se ácido etano-sulfônico (0,24 g). Decorridos 30 minutos, concentra-se a mistura reaccional *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com éter dietílico e evapora-se para se obter o composto do título.

8.12 Síntese do sal do ácido (1R)-(-)-10-canfora-sulfônico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

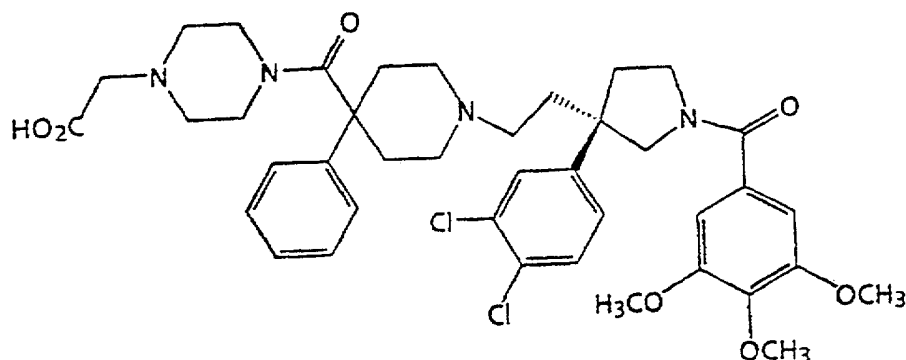
Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,26 mmol) e ácido 10-canfor-sulfônico (0,6 g) em acetona (25 mL). Aquece-se até cerca de 50°C. Decorrida 1 hora, arrefece-se até à temperatura ambiente. Decorridas 72 horas, filtra-se, concentra-se *in vacuo* e adiciona-se 40 mL de éter dietílico para

ZS

se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 9

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



9.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Enquanto se arrefece com um banho de gelo, reúne-se sal cloridrato de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,2 mmol) e hidróxido de lítio (0,3 g, 12,6 mL) em tetra-hidrofurano/água (20 mL/20 mL). Decorridas 5 horas, evapora-se *in vacuo* para eliminar a maior parte do tetra-hidrofurano. Ajusta-se o pH a 6 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Extrai-se a mistura reaccional aquosa neutralizada com diclorometano. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

28

9.2 Síntese do sal cloridrato do ácido de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpi-perazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (2,25 g, 2,94 mmol) e uma solução saturada de ácido clorídrico em diclorometano (200 mL). Decorridas 2 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título. HRMS calculada para $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_7$: 767.297831. Encontrada: 767.298515.

PREPARAÇÃO 5

Cloreto de 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoilo

Reúne-se ácido 2-hidroxi-5-nitrobenzóico (21,5 g, 117 mmol), carbonato de potássio (162,3 g, 1,174 mmol), e iodeto de metilo (136,8 g, 96,4 mmol) em acetona (500 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 18 horas, arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e adiciona-se iodeto de metilo (136,8 g, 96,4 mmol). Aquece-se novamente a refluxo. Decorridas 56 horas, arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e filtra-se, lava-se com acetona e evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um residuo. Recristaliza-se o residuo em etanol para se obter um segundo residuo. Reúne-se o segundo residuo com clorofórmio (cerca de 100 mL), filtra-se e evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter o 2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo. $R_f=0,38$ (gel sílica, acetato de etilo/hexano a 1/1).

Reúne-se 2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (13,3 g, 63 mmol) e metanol. Adiciona-se paládio a 5% sobre carvão (0,66 g). Hidrogena-se num aparelho de pressão a 50 psi. Decorridas 17 horas, filtra-se através de celite para remover o catalisador e evapora-se o filtrado *in vacuo* para se obter um residuo. Reúne-se o

288

resíduo com diclorometano e extrai-se com água. Seca-se a camada orgânica sobre Na_2SO_4 , filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o 2-metoxi-5-aminobenzoato de metilo. $R_f=0,18$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 1/1). Análise elementar calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$: C, 59,66; H, 6,12; N, 7,73. Encontrada: C, 59,44; H, 6,04; N, 7,62.

Reúne-se 2-metoxi-5-aminobenzoato de metilo (3,94 g, 21,7 mmol) e ortoformato de trietilo (12,8 g, 86,7 mmol) em 20 mL de ácido acético glacial. Decorridas 20 horas, concentra-se a mistura reaccional *in vacuo* para eliminar o etanol. Adiciona-se 20 mL de ácido acético glacial e azida de sódio (5,64 g, 86,7 mmol). Aquece-se até 70°C. Decorrida 1 hora, adiciona-se 10 mL de ácido acético glacial e prossegue-se o aquecimento à temperatura de 70°C. Decorrida mais uma hora, arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e dilui-se com 500 mL de água. Isola-se o sólido mediante filtração, lava-se com água e seca-se para se obter o 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoato de metilo.

Reúne-se 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoato de metilo (2,86 g, 12,2 mmol) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (13,43 mL, 13,43 mmol) em metanol/água (100 mL, 5:1, vol./vol.). Aquece-se a refluxo. Decorridas 4 horas, concentra-se *in vacuo* para eliminar a maior parte do metanol, adiciona-se 50 mL de água e ajusta-se o pH a cerca de 4 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Evapora-se *in vacuo* para se obter um sólido, suspende-se o sólido em água, filtra-se e seca-se para se obter o ácido 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzóico.

Alternativamente, reúne-se 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoato de metilo (13,3 g, 56,8 mmol) e metanol (150 mL). Adiciona-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (62,5 mL, 62,5 mmol). Aquece-se a refluxo. Decorridos 30

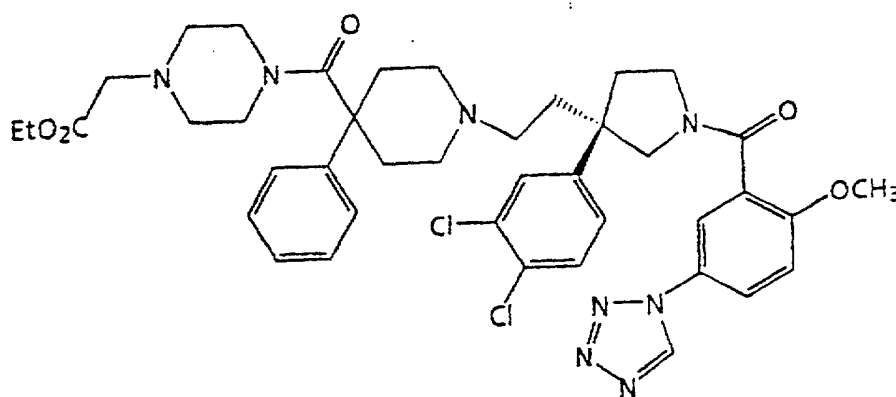
238

minutos, adiciona-se 50 mL de metanol e 50 mL de água e prossegue-se o aquecimento a refluxo. Decorrida 1 hora, concentra-se *in vacuo* para eliminar a maior parte do solvente. Ajusta-se o pH a cerca de 1 a 2 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração, lava-se com água e seca-se para se obter o ácido 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzóico.

Reúne-se ácido 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzóico (1,2 g, 5,5 mmol) e diclorometano (40 mL). Adiciona-se, gota a gota, cloreto oxalilo (0,72 mL, 8,25 mmol) seguido por 3 gotas de dimetilformamida. Decorridas 4 horas, evapora-se *in vacuo* e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 10

(R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



10.1 Síntese da (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-(3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina

Reúne-se sal do ácido (R,R)-di-p-anisóiltartárico da (S)-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina (1,21 g, 5,5 mmol) e bicarbonato de sódio (2,6 g, 31

28

mmol) em acetona/água (20 mL/20 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se cloreto de 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoilo (1,48 g, 6,2 mmol). Decorridos 30 minutos, aquece-se até à temperatura ambiente. Decorridas 6 horas, filtra-se a mistura reaccional e extrai-se o filtrado com acetato de etilo. Extrai-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um residuo. Cromatografa-se o residuo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo, metanol a 3%/acetato de etilo e em seguida metanol a 6%/acetato de etilo para se obter o composto do título: R_f=0,38 (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

10.2 Síntese da (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-(3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfonioxietil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2 utilizando (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (0,6 g, 1,3 mmol) e cloreto de metano-sulfonilo (0,12 mL, 1,55 mmol) para se obter o composto do título: R_f=0,20 (gel de sílica, acetato de etilo).

10.3 Síntese da (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-(3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfonioxietil)-pirrolidina (1,0 g, 1,62 mmol), sal do ácido iodrídico de 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (0,81 g, 1,3 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (1 mL, 5,8 mmol) em acetonitrilo (25 mL). Arrefece-se a refluxo. Decorridas 15 horas, arrefece-se e evapora-se *in vacuo* para se

ZS

obter um resíduo. Distribui-se o resíduo entre água e acetato de etilo. Separa-se a camada orgânica e extrai-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo, metanol a 3%/acetato de etilo e em seguida com metanol a 6%/acetato de etilo para se obter o composto do título: $R_f=0,31$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

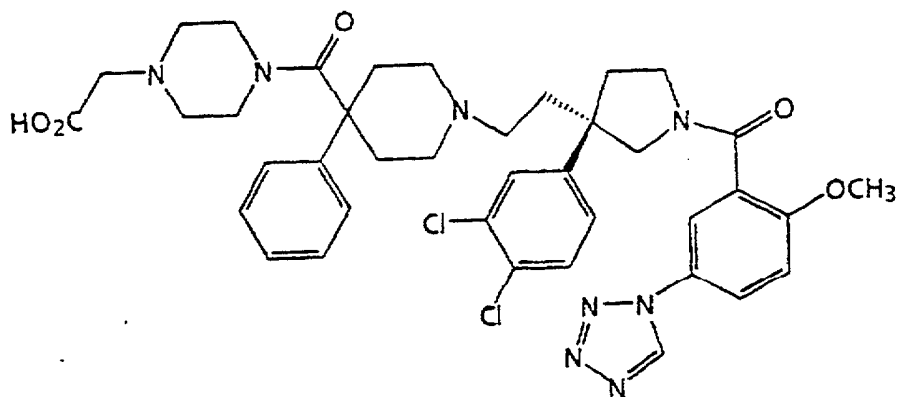
10.4 Síntese do sal do ácido cloridrato da (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,74 g, 0,91 mmol) e diclorometano (25 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Com agitação adiciona-se ácido clorídrico (gasoso). Decorrida 1 hora, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Adiciona-se diclorometano, evapora-se *in vacuo* e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 11

Sal do ácido cloridrato da (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

288



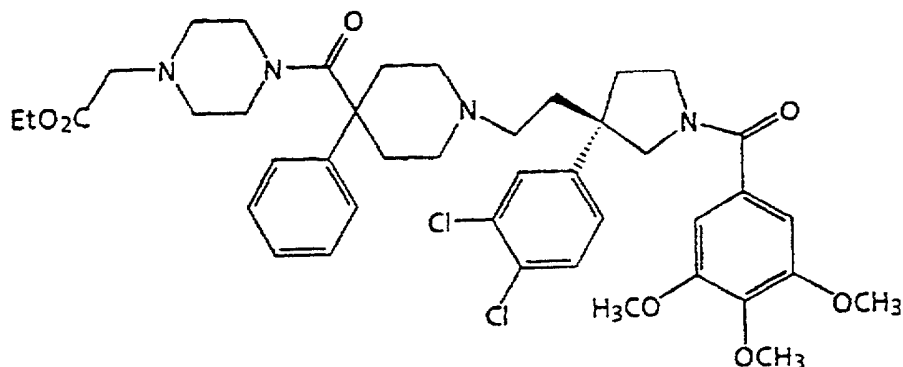
11.1 Síntese do sal do ácido cloridrato da (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se sal do ácido cloridrato de (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,3 g, 0,34 mmol) e hidróxido de lítio (50 mg, 2,1 mmol) em tetra-hidrofurano/água (10 mL/10 mL). Decorridas 2 horas, evapora-se *in vacuo* para eliminar a maior parte do tetra-hidrofurano. Ajusta-se o pH a 6 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Evapora-se a mistura reaccional aquosa *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com etanol e evapora-se de novo *in vacuo* para se obter um resíduo, adiciona-se água, agita-se e decanta-se para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com uma solução de ácido clorídrico 1 M e evapora-se *in vacuo* após o que se adiciona etanol e se evapora *in vacuo* para se obter, após secagem, o composto do título. Análise elementar calculada para $C_{39}H_{44}Cl_2N_8O_5 \cdot 2HCl \cdot 3,71 H_2O$: C, 51,17; H, 5,88; N, 12,44. Encontrada: C, 51,35; H 5,80; N, 12,02.

238

EXEMPLO 12

(S)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxinetil)piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



12.1 Desdobramento do sal do ácido de (S,S)-di-p-anisoiltartárico da (R)-(+)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina

Reúne-se ácido (S,S)-di-p-anisoiltartárico (14,77 g, 35 mmol), água (200 mL) e etanol (200 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se gota a gota uma solução de 3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina (18,36 g, 70 mmol) em etanol (135 mL). Decorridas 1,5 horas, adiciona-se 135 mL de água e arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente para se obter um sólido. Filtra-se o sólido que se forma e lava-se com água para se obter o composto do título: P.F. 201-202°C (dec). A análise por HPLC, conforme descrita no Exemplo 5.1.1 indica um excesso enantiomérico de 99,9%, (99,9% ee). $[\alpha]_D^{20} = +17,9^\circ$ (c=1,00, dimetilsulfóxido).

12.2 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 5.2.2 utilizando o sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (R)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina para se obter o composto do título: $R_f=0,29$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

12.3 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2 mas utilizando a (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina para se obter o composto do título: $R_f=0,33$ (gel de sílica, acetato de etilo) e $R_f=0,44$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

12.4 Síntese da (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina (5 g, 9,4 mmol), sal do ácido iodídico de 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (5,0 g, 8,1 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (4,6 g, 35,5 mmol) em acetonitrilo (100 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 19 horas, arrefece-se a mistura reaccional e evapora-se *in vacuo* para se obter um primeiro resíduo. Reúne-se o primeiro resíduo com diclorometano e extrai-se com bicarbonato de sódio aquoso saturado e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um segundo resíduo. Cromatografa-se o segundo resíduo eluindo sequencialmente com metanol a 1%/diclorometano, metanol a 1,5%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano e em seguida metanol a 3%/diclorometano para se obter o composto do título.

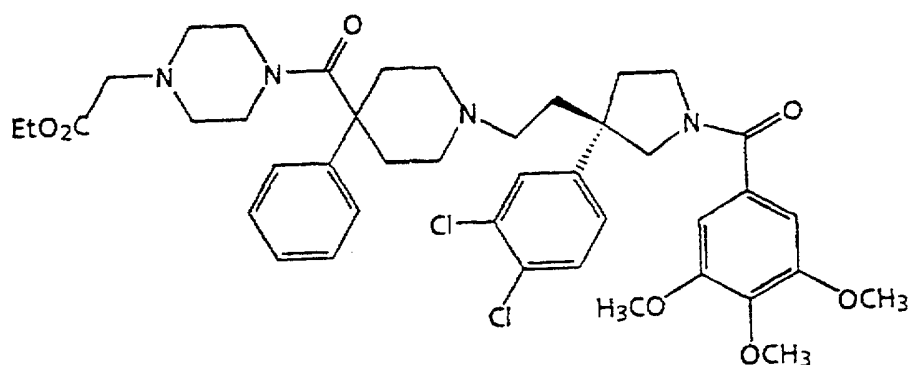
12.5 Síntese do sal do ácido cloridrato da (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

288

Prepara-se pelo processo do Exemplo 8.4 mas utilizando (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

EXEMPLO 13

(S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



13.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 9.1 mas utilizando o sal cloridrato da (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

13.2 Síntese do sal do ácido cloridrato da (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 9.2 mas utilizando (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

ZS

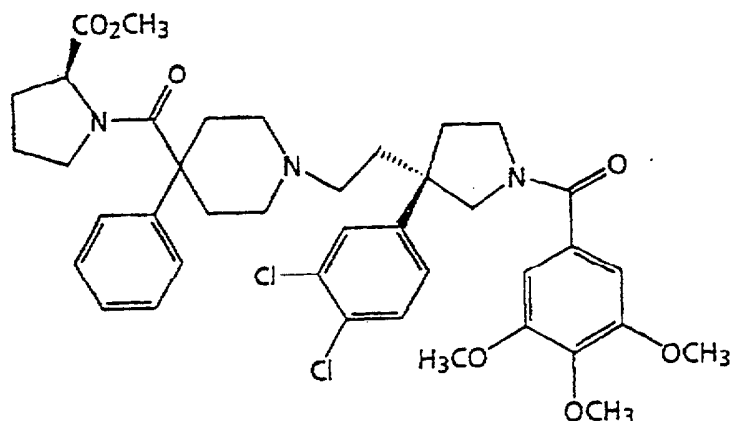
PREPARAÇÃO 6Sal do ácido iodídico da 4-fenil-4-(((S)-2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Reúne-se o ácido 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (0,64 g, 3,34 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,58 mL, 6,8 mmol) em diclorometano (20 mL). Adiciona-se cloridrato de (S)-2-carbometoxipirrolidina (cloridrato do éster metílico de L-proline, 0,61 g, 3,67 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,70 g, 3,67 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,25 g, 3,67 mmol). Decorridas 18 horas, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano e extrai-se duas vezes com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-(((S)-2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidina.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-(((S)-2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidina (0,45 g) e diclorometano (40 mL). Adiciona-se ácido iodídico (gasoso, cerca de 1 g). Decorridas 3 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter, após secagem, o composto do título.

EXEMPLO 14(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-(((S)-2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

288



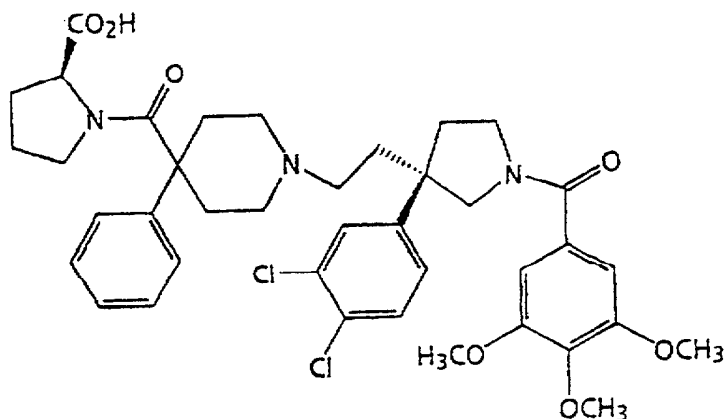
14.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((S)-2-carbometoxi-pirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 8.1.1 mas utilizando (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina e sal do ácido iodrídico de 4-fenil-4-(((S)-2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter, após cromatografia do resíduo sobre gel de sílica eluindo com metanol a 10%/acetato de etilo, o composto do título. HRMS (FAB+) calculada para $C_{40}H_{48}Cl_2N_3O_7$: 752.286932. Encontrada: 752.286459.

EXEMPLO 15

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((S)-2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

288



15.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((S)-2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((S)-2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (2,0 g), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (100 mL, 100 mmol) e metanol 60 mL. Decorridas 2 horas, acidifica-se até cerca de pH 4 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M e extrai-se repetidamente com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título. HRMS (FAB⁺) calculada para C₃₉H₄₆Cl₂N₃O₇ 738.217282. Encontrada 738.270696.

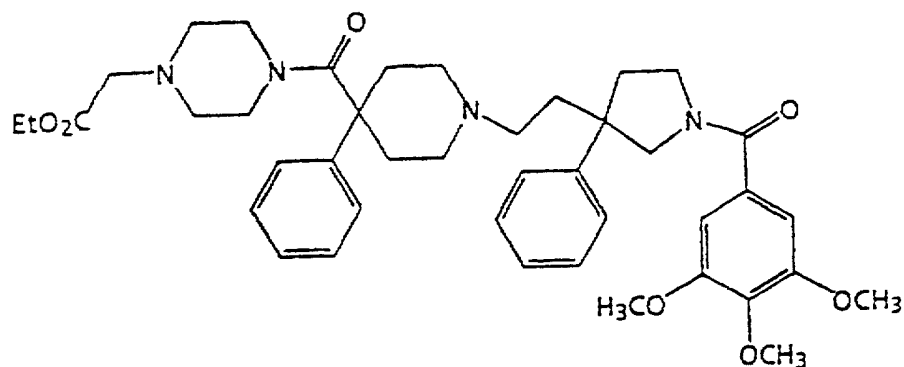
15.2 Síntese do sal do ácido cloridrato de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((S)-2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 5.5 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((S)-2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

258

EXEMPLO 16

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-fenilpirrolidina



16.1.1 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (+)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina e sal cloridrato de (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (1,10 g, 2,62 mmol) e água/metanol (13,6 mL/13,6 mL). Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico 12 M (0,217 mL, 2,63 mmol). Adiciona-se uma solução quente de 3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (1,0 g, 5,23 mmol) em metanol (13,6 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridos 30 minutos, arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente para se obter um sólido. Recolhe-se o sólido mediante filtração e recristaliza-se o sólido duas vezes em metanol/água, uma vez em metanol/2-butanona, e uma vez em etanol para se obter a (-)-3-fenil-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico. Após conversão de uma amostra na 3,4,5-trimetoxibenzamida utilizando carbonato de sódio e cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoilo em acetona/água, a análise por HPLC utilizando uma coluna de CHIRALPAK AD (10 µm x 4,6 cm x 250 cm) eluindo com pentano/etanol/metanol/trietilamina (80/15/5/0,1) com um caudal de 1,5 mL/minuto indica um excesso enantiomérico de 98%, (98% ee), um

tempo de retenção de 22,30 minutos para a 3,4,5-trimetoxibenzamida do isômero preparado a partir do isômero (-) do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico.

16.1.2 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (+)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina e sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Adiciona-se uma solução quente de 3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (5,0 g, 20,2, mmol) em etanol (100 mL) a uma solução a refluxo de ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (16,46 g, 20,2 mmol), contendo uma pequena quantidade de acetona em etanol (200 mL). Uma vez terminada a adição, arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e recristaliza-se o sólido três vezes em etanol para se obter a (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico: P.F.: 176.0-179,0°C. Análise elementar calculada para $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10}$: C 63,05; H 5,79; N 2,30; Encontrada: C 62,72; H 5,80; N, 2,33. Após conversão de uma amostra em 3,4,5-trimetoxibenzamida utilizando carbonato de sódio e cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoilo em acetona/água, a análise por HPLC utilizando uma coluna CHIRALPAK AD (10 μ m x 4,6 cm x 250 cm) eluindo com pentano/etanol/metanol/trietilamina (80/15/5/0,1) com um caudal de 1,5 mL/minuto indica um excesso enantiomérico de 99,9%, (99,9% ee), tempo de retenção 22,30 minutos para a 3,4,5-trimetoxibenzamida preparada a partir do isômero (-) do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico

Por repouso, as águas mães a partir do anterior proporcionam um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e recristaliza-se duas vezes em etanol para se obter a (+)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-

28

-anisoiltartárico: P.F.: 175,0-176,0°C. Análise elementar calculada para $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10} \cdot 0,8 C_3H_6O$: C 62,98; H 6,11; N 2,13; Encontrada: C 62,86; H 5,94; N, 2,33. Após conversão de uma amostra na 3,4,5-trimetoxibenzamida utilizando carbonato de sódio e cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoilo em acetona/água, a análise por HPLC utilizando uma coluna CHIRALPAK AD (10 μ m x 4,6 cm x 250 cm) eluindo com pentano/etanol/metanol/trietilamina (80/15/5/0,1) com um caudal de 1,5 mL/minuto indica um excesso enantiomérico de 99,9%, (99,9% ee), um tempo de retenção de 10,26 minutos para a 3,4,5-trimetoxibenzamida preparada a partir do isômero (+) no sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico

16.1.3 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (+)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina e sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (-)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Reúne-se 3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (99,2 g, 659 mmol) e etanol (2,5 L). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se uma solução a refluxo de ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (212 g, 507 mmol) em etanol (5,07 L). Uma vez terminada a adição, arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente com agitação para se obter um óleo. Dissolve-se o óleo em etanol a refluxo (595 mL) e adiciona-se uma solução a refluxo de ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (49,2 g) em etanol (1,1 L). Arrefece-se até à temperatura ambiente com agitação para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e recristalização em etanol (3,2 L) para se obter um segundo sólido. Isola-se o segundo sólido mediante filtração e recristaliza-se em etanol (2,6 L), semeia-se com (-)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico para se obter a (-)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (121 g).

283

16.1.4 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoltartárico da (+)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina e sal do ácido (R,R)-di-p-anisoltartárico da (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se 3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (101 g, 530 mmol) e etanol (1,92 L). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se uma solução a refluxo de ácido (R,R)-di-p-anisoltartárico (107 g, 410 mmol) em etanol (3,9 L). Prossegue-se a refluxo. Decorridos 10 minutos, arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente e adiciona-se cristais de sementeira. Decorridas 18 horas, isola-se o sólido que se forma mediante filtração, e lava-se com etanol (200 mL). Recristaliza-se duas vezes em etanol para se obter a (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina do ácido (R,R)-di-p-anisoltartárico: P.F.: 179-180°C. $[\alpha]_D^{20} = -108,8$ (c=1,02, metanol).

16.1.5 Síntese do sal do ácido cloridrato de (+)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoltartárico (30,9 g, 50,7 mmol) e bicarbonato de sódio (11,6 g, 53,2 mmol) em tetra-hidrofurano/água (200 mL, 5/1). Arrefece-se com um banho de gelo e adiciona-se dicarbonato de di-t-butilo (8,52 g, 101 mmol). Decorridas 18 horas, evapora-se *in vacuo* para eliminar a maior parte do tetra-hidrofurano. Dilui-se com acetato de etilo e extrai-se com água, com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e depois com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50%/hexano para se obter a 1-t-butoxicarbonil-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, preparada a partir de (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoltartárico: R_f=0,25 (gel de sílica, acetato de etilo a 50%/hexano).

ZS

Reúne-se 1-t-butoxicarboil-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (13,0 g, 44,6 mmol) e com uma solução de ácido clorídrico em dioxano (22,3 mL, 4M, 89,2 mmol). Aquece-se a 50°C. Decorrida 1 hora, arrefece-se e adiciona-se éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração para se obter, após secagem, o composto do título: P.F.: 161-163°C. $[\alpha]_D^{20} = +11,8$ (c=0,563, metanol). Análise elementar calculada para $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$: C 63,29; H 7,97; N 6,15; Encontrada: C 63,21; H 7,86; N 6,03.

16.2.1 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Reúne-se (-)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (3,95 g, 6,48 mmol) e acetona (20 mL), água (6 mL) e carbonato de potássio (2,70 g, 19,6 mmol). Arrefece-se até 0°C com um banho de gelo. Decorridos 30 minutos, adiciona-se, gota a gota, uma solução de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (1,71 g, 7,4 mmol) em acetona (20 mL). Aquece-se até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, distribui-se a mistura reaccional entre acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Separa-se a camada orgânica e extrai-se com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre $NaSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título: $R_f=0,23$ (gel de sílica, acetato de etilo). Análise de HPLC utilizando uma coluna CHIRALPAK AD (10 μm x 4,6 cm x 250 cm) eluindo com pentano/etanol/metanol/trietilamina (80/15/5/0,1) com um caudal de 1,5 mL/minuto indica um excesso enantiomérico de 98%, (98% ee), tempo de retenção igual a 22,30 minutos.

16.2.2 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Reúne-se (-)-3-fenil-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-

238

-anisoiltartárico (56,0 g, 92,1 mmol), carbonato de sódio (19,5 g, 184 mmol) em acetato de etilo (2 L) e água e água (2 L). Arrefece-se até 0°C com um banho de gelo. Decorridos 30 minutos, adiciona-se lentamente, gota a gota, gradualmente, cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (21,2 g, 92,1 mmol). Uma vez terminada a adição aquece-se até à temperatura ambiente. Decorrida 1 hora, dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo e extrai-se com água, com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre NaSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

16.3 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-fenil-3-(2-metano-sulfoniloetil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2 utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-fenil-3-(2-hidroxetil)-pirrolidina (preparada a partir de (-)-3-fenil-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (2,21 g, 5,51 mmol) e de cloreto de metano-sulfonilo (0,7 mL, 9,0 mmol) para se obter o composto do título: R_f=0,47 (gel de sílica, acetato de etilo).

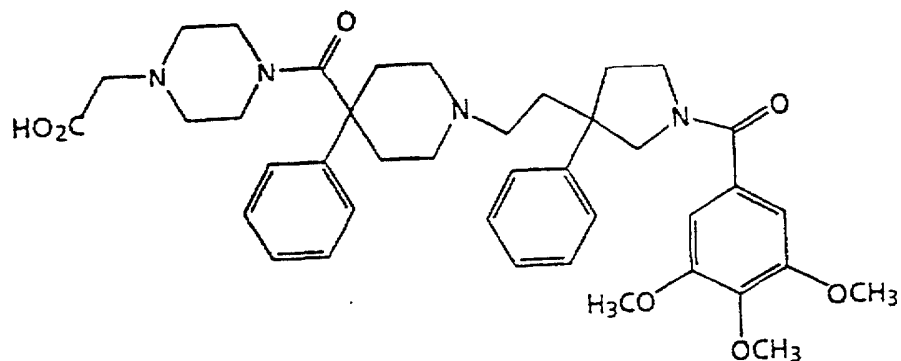
16.4 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 8.1.1 mas utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoílo)-3-fenil-3-(2-metano-sulfoniloetil)-pirrolidina (preparada a partir da (-)-3-fenil-3-(2-hidroxietil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico e do sal do ácido iodídrico da 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter o composto do título.

288

EXEMPLO 17

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina



17.1 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 9.1 mas utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-fenilpirrolidina (preparada a partir da (-)-3-fenil-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisóiltartárico) para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 7

Cloreto de 2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoilo

De acordo com o processo de J. Chem. Soc. (C), 1664 (1967), reúne-se 2-metoxi-5-aminobenzoato de metilo (2,0 g, 11 mmol), N,N-dimetilformamida-azina (1,56 g, 11 mmol), ácido p-tolueno-sulfônico (190 mg) em tolueno (25 mL). Equipa-se o reactor com uma entrada de gás de tal modo que o espaço da cabeça do reactor é varrido com argon e lava-se o efluente por meio de uma solução aquosa diluída de ácido clorídrico. Aquece-se a refluxo. Decorridas 20 horas, concentra-se a

28

mistura reaccional *in vacuo* para se obter um resíduo. Distribui-se o resíduo entre diclorometano e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se a camada aquosa duas vezes com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo em sequência com acetato de etilo a 70%/ diclorometano e em seguida metanol a 5%/diclorometano para se obter um resíduo. Recristaliza-se o resíduo em acetato de etilo/hexano para se obter o 2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoato de metilo: P.F.: 191-195,5°C.

Como alternativa, de acordo com o processo de J. Med. Chem., 21, 1100 (1978), reúne-se 2-metoxi-5-aminobenzoato de metilo (1,8 g, 10 mmol), diformil-hidrazina (0,97 g, 11 mmol) e pentóxido de fósforo (1,84 g, 13 mmol). Aquece-se a 160°C. Decorridas 1,5 horas, arrefece-se a mistura reaccional e adiciona-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se três com diclorometano. Seca-se as camadas orgânicas reunidas sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo a sequência com acetato de etilo a 40%/diclorometano e em seguida metanol a 5%/diclorometano para se obter 2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoato de metilo: P.F.: 179-182°C.

Reúne-se 2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoato de metilo (56 mmol) e metanol (200 mL) e água (50 mL). Adiciona-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 M (62,5 mL, 62,5 mmol). Aquece-se a refluxo. Decorridas 8 horas, concentra-se *in vacuo* para remover a maior parte do solvente. Ajusta-se o pH a cerca de 1 a 2 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M, e extrai-se

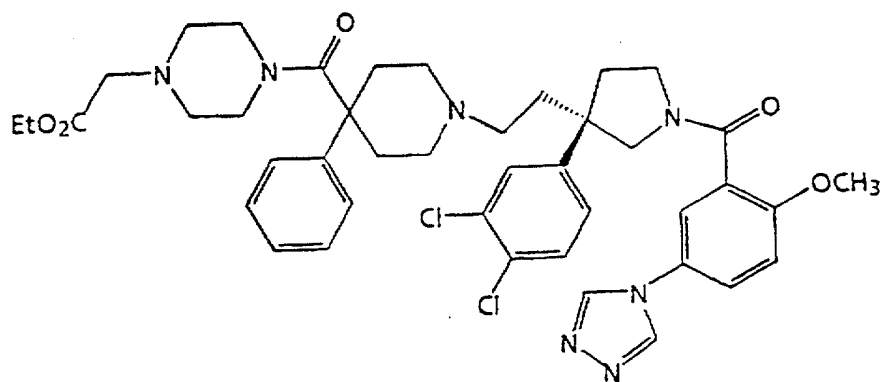
238

com diclorometano saturado. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o ácido 2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzóico.

Reúne-se o ácido 2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzóico (5,5 mmol) e diclorometano (40 mL). Adiciona-se, gota a gota, cloreto de oxalilo (0,72 mL, 8,25 mmol) seguido por dimetilformamida (3 gotas). Decorridas 4 horas, evapora-se *in vacuo* e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 18

(R)-1-(2-Metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil)-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



18.1 Síntese da (S)-1-(2-metoxi-5-(triazol-1-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-1-etil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 10.1 utilizando a (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-1-etil)-pirrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisóiltartárico e cloreto de 2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoílo para se obter o composto do título.

18.2 Síntese da (S)-1-(2-metoxi-5-(triazol-4-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina

288

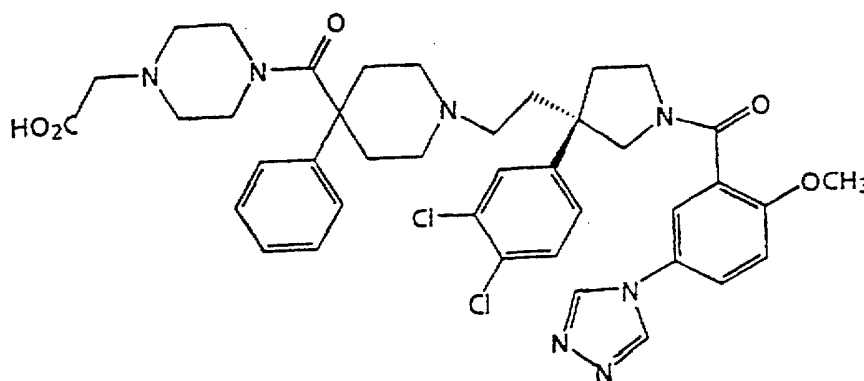
Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2 utilizando a (S)-1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-1-etil)-pirrolidina e cloreto de metano-sulfonilo para se obter o composto do título.

18.3 Síntese da (R)-1-(2-metoxi-5-(triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 10.3 utilizando a (S)-1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfonilo-1-etil)-pirrolidina e sal do ácido iodídico 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter o composto do título.

EXEMPLO 19

(R)-1-(2-Metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



19.1 Síntese da (R)-1-(2-metoxi-5-(4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 9.1 mas utilizando (R)-1-(2-metoxi-5-

258

- (4H-triazol-4-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carbo-xamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 8

Cloreto de 2-metoxo-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoilo

Reúne-se 2-metoxi-5-formilbenzoato de metilo (5,0 g, 25,9 mmol), cloridrato de hidroxilamina (8,55 g, 133 mmol) e acetato de sódio (10,25 g, 125 mmol) em etanol/água (200 mL, 1/1). Aquece-se até 50°C. Decorrida 1 hora, despeja-se a mistura reaccional sobre gelo para se obter um sólido. Recolhe-se o sólido mediante filtração para se obter 2-metoxi-5-formilbenzoato de metilo-óxima: $R_f=0,76$ (gel de sílica, diclorometano/metanol a 9/1).

Reúne-se 2-metoxi-5-formilbenzoato de metilo-óxima (3,5 g, 16,7 mmol) em diclorometano (75 mL) e arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se gota a gota cloreto de tionilo (2,0 mL, 27,2 mmol). Decorridos 20 minutos, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano e extrai-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/hexano a 1/1 para se obter 2-metoxi-5-cianobenzoato.

Reúne-se 2-metoxi-5-cianobenzoato de metilo (0,67 mmol), azida de sódio (0,13 g, 2,04 mmol) e cloridrato de trietilamônio (0,14 g, 1,03 mmol) em N-metilpirrolidinona (6 mL). Aquece-se até 150°C. Decorridas 4 horas, arrefece-se até à temperatura ambiente e distribui-se a mistura reaccional entre água e acetato de etilo. Separa-se as camadas e extrai-se a camada aquosa três vezes com acetato de

258

etilo. Ajusta-se o pH da camada aquosa até cerca de 1 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Extrai-se novamente a camada aquosa três vezes com acetato de etilo e seca-se com diclorometano. Saturase a camada aquosa com cloreto de sódio e extrai-se novamente quatro vezes com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoato de metilo.

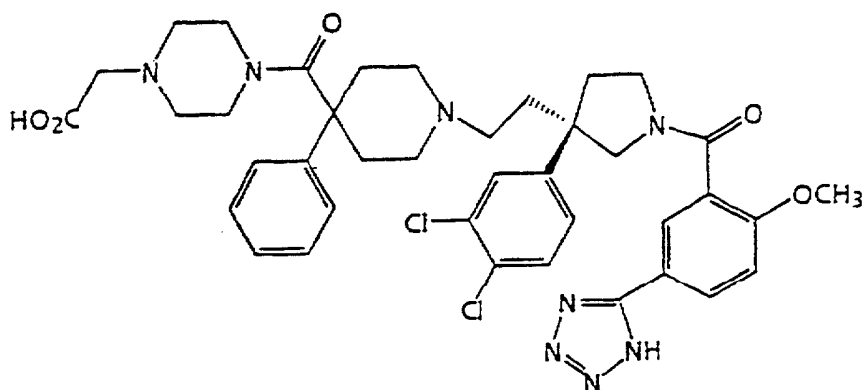
Reúne-se 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoato de metilo (1 mmol) e hidróxido de lítio (1,1 mmol) em 5 mL de tetra-hidrofurano/água a 1/1. Decorridas 24 horas, dilui-se a mistura reaccional com uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,5 M e diclorometano. Separa-se as camadas e extrai-se a camada aquosa três vezes com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o ácido 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzóico.

Reúne-se o ácido 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzóico (5 mmol) e diclorometano (40 mL). Adiciona-se, gota a gota, cloreto de oxalilo (0,72 mL, 8,25 mmol) seguido por dimetilformamida (3 gotas). Decorridas 24 horas, evapora-se *in vacuo* e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 20

(R)-1-(2-Metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

258



● 20.1 Síntese da (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pírrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 10.1 mas utilizando (S)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pírrolidina sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico e cloreto de 2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoilo para se obter o composto do título.

● 20.2 Síntese da (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxi-etil)-pírrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2 mas utilizando (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pírrolidina e cloreto de metanol-sulfonilo para se obter o composto do título.

● 20.3 Síntese da (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pírrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 10.3 mas utilizando (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxi-etil)-pírrolidina (1,0 g, 1,62 mmol) e sal do ácido iodrídico 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina para se obter o composto do título

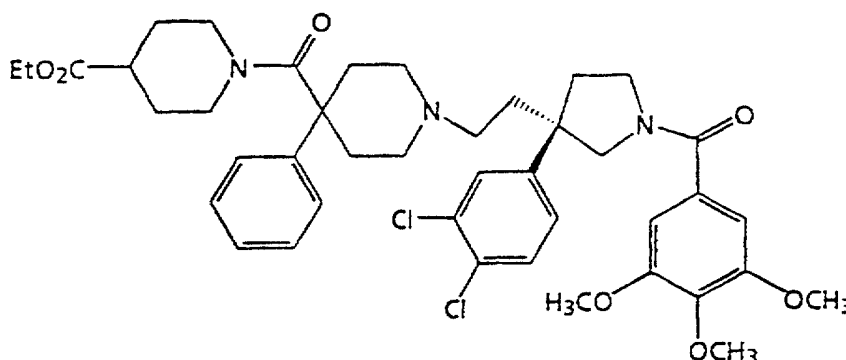
ZS

20.4 Síntese da (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 9.1 mas utilizando (R)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

EXEMPLO 21

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



21.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 8.1.1 mas utilizando (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina e sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidina, para se obter, após cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 3%/diclorometano, o composto do título: $R_f=0,40$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

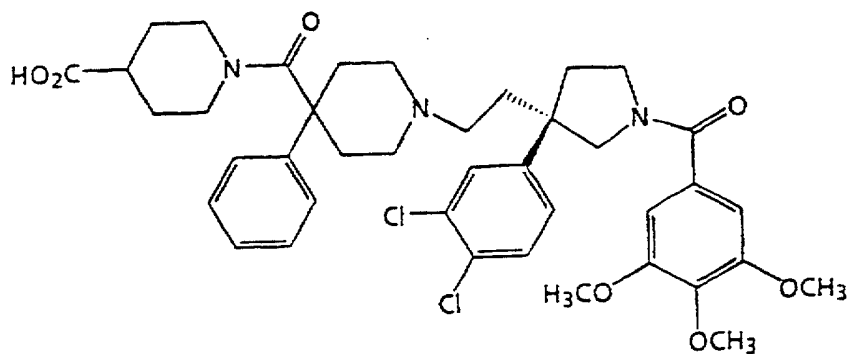
258

21.2 Síntese do sal do ácido clorídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (3,1 g) e diclorometano (100 mL). Adiciona-se ácido clorídrico (gasoso) numa corrente estacionária durante cerca de 10 minutos. Evapora-se *in vacuo* para se obter um sólido. Isola-se o sólido e seca-se para se obter o composto do título. Análise elementar calculada para $C_{42}H_{51}Cl_2N_3O_7 \cdot HCl \cdot 1,1 H_2O$: C, 59,94; H, 6,53; N, 5,02. Encontrada: C, 59,92; H, 6,40; N, 4,86.

EXEMPLO 22

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



22.1 Síntese do sal do ácido clorídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

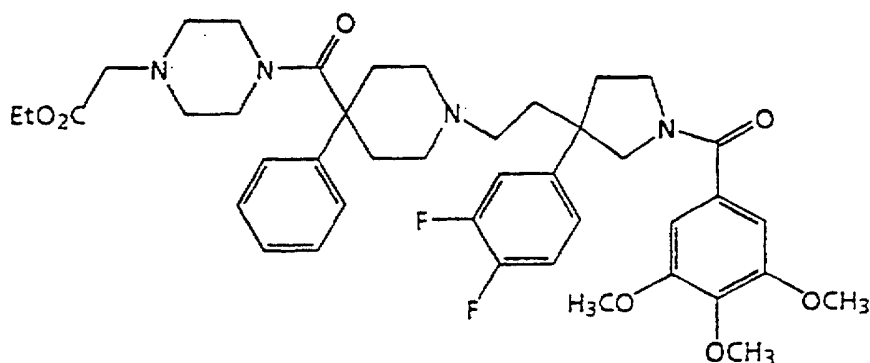
Reúne-se sal do ácido clorídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-dicloro-

238

rofenil)-pirrolidina (0,65 g, 0,8 mmol), tetra-hidrofurano (18 mL) e água (15 mL). adiciona-se hidróxido de lítio (0,11 g, 4,8 mmol). Decorridas 2 horas, ajusta-se o pH a cerca de 6 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M e evapora-se *in vacuo* para eliminar a maior parte do tetra-hidrofurano. Dilui-se a mistura reaccional evaporada com salmoura e extrai-se duas vezes com diclorometano. Seca-se as camadas orgânicas reunidas sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e diclorometano (100 mL). Adiciona-se ácido clorídrico (gás, cerca de 1,3 g) para se obter um sólido. Recolhe-se o sólido e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 23

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina



23.1 Síntese do éster do ácido dietílico de 3-ciano-3-(3,4-difluorofenil)-pentano-dióico

Prepara-se pelo processo do Exemplo 3.1.2 utilizando 3,4-difluorofenilacetoneitrilo para se obter o composto do título.

23.2.1 Síntese do éster do ácido etílico de (3-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

288

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.2.2 mas utilizando o éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-difluorofenil)-pentanodióico para se obter o composto do título.

23.2.2 Síntese do éster do ácido etílico de (3-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético

Reúne-se éster dietílico do ácido 3-ciano-3-(3,4-difluorofenil)-pentanodióico (106 g, 326 mmol), etanol (3 L), amoníaco aquoso concentrado (160 mL) e 100 g de níquel de Raney. Hidrogena-se a cerca de 50°C e 200 psi numa autoclave. Decorridas 22 horas, filtra-se através de celite e lava-se os sólidos com etanol. Evapora o filtrado *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com acetato de etilo/hexano para se obter o composto do título.

23.3 Síntese da 3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.3 mas utilizando o éster etílico do ácido (3-(3,4-difluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-il)-acético para se obter o composto do título: $R_f=0,26$ (gel de sílica, diclorometano/metanol/ácido acético a 85/10/5).

23.4.1 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (+)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina e sal do ácido clorídrico de (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Reúne-se ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (0,93 g, 2,2 mmol) e uma solução aquosa de ácido clorídrico 12 M (0,19 mL, 2,28 mmol) em água/metanol (10 mL/10 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (1,0 g, 4,4 mmol) em metanol (10 mL). Decorridos 15 minutos, arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente. Filtra-se o sólido que se forma e lava-se com água para se obter sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina. $[\alpha]_D^{20} =$

ZS

-25,1 (c=1,02, dimetil-sulfóxido). Análise em HPLC, sobre uma amostra analítica da amina livre obtida por extracção, utilizando uma coluna CHIRALPAK AD 25 cm x 0,46 cm e eluindo com pentano/metanol/trietilamina (80/10/0,1) com um caudal de 1,0 mL/minuto indica um excesso enantiomérico de 97,8%, (97,8% ee), um tempo de retenção de 19,0 minutos para a 3,4,5-trimetoxibenzamida preparada a partir do isómero (-) do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico, um tempo de retenção de 12,5 minutos para a 3,4,5-trimetoxibenzamida preparada a partir do isómero (+) do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico.

23.4.2 Desdobramento do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (+)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina e sal do ácido clorídrico de (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina

Reúne-se ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico (6,6 g, 15,8 mmol) e água/metanol (70 mL/70 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se uma solução aquosa de ácido clorídrico 12 M (1,31 mL, 15,7 mmol). Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (7,15 g, 31,5 mmol) em metanol (70 mL). Decorridos 15 minutos, deixa-se arrefecer ligeiramente e adiciona-se cristais de sementeira do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina e em seguida arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente. Filtra-se o sólido que se forma. Retém-se o filtrado que se enriquece com um isómero de eluição mais lenta. Reúne-se o sólido com 800 mL de etanol quente, filtra-se, reduz-se o volume da solução até cerca de 600 mL e arrefece-se lentamente até à temperatura ambiente para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e seca-se *in vacuo* à temperatura de 82°C para se obter o sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico da (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxi-etil)-

238

-pirrolidina. A análise por HPLC, sobre uma amostra analítica do derivado de 3,4,5-trimetoxibenzamida utilizando uma coluna CIIRALPAK AD 25 cm x 0,46 cm eluindo com pentano/metanol/trietilamina (80/15/0,1) com um caudal de 1,0 mL/minuto indica um excesso enantiomérico superior a 99%, (>99% ee).

23.5 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 5.2. mas utilizando sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina.

23.6 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietyl)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 2.5.2. mas utilizando a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina (preparada a partir do sal do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina) para se obter o composto do título.

23.7 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina

Reúne-se a 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietyl)-pirrolidina (preparada a partir do ácido (R,R)-di-p-anisoiltartárico de (-)-3-(3,4-difluorofenil)-3-(2-hidroxietyl)-pirrolidina) (0,4 g, 1,0 mmol), carbonato de potássio (0,33 g, 2,4 mmol) e sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (0,4 g, 0,8 mmol) em tetra-hidrofurano/água (6 mL/2 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 64 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo e diclorometano e extrai-

238

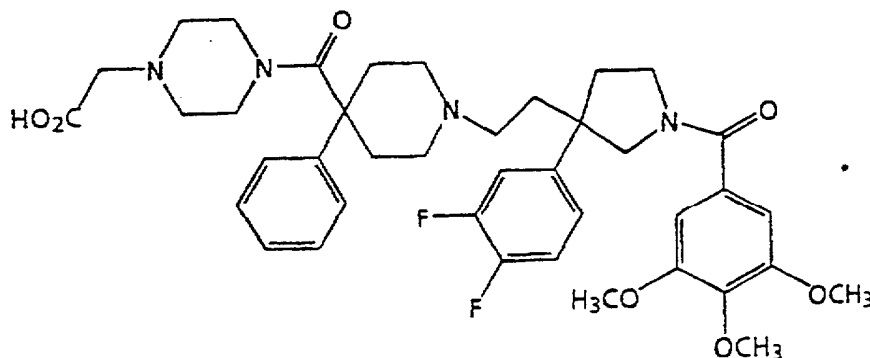
se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo, metanol a 1%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano, metanol a 3%/diclorometano, metanol a 4%/diclorometano e então metanol a 5%/diclorometano para se obter o composto do título.

23.8 Síntese do sal do ácido clorídrico da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina

Reúne-se 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina (0,38 g, 0,45 mmol) e diclorometano). Purga-se com ácido clorídrico (gasoso) durante cerca de 5 minutos. Evapora-se *in vacuo* para se obter, após secagem, o composto do título.

EXEMPLO 24

1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina



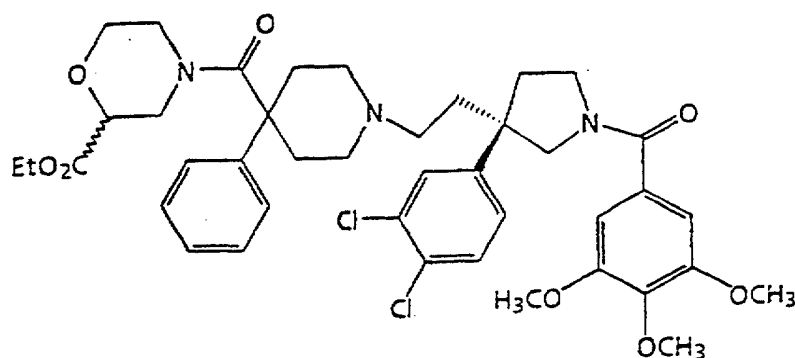
28

24.1 Síntese da 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 9,1 utilizando 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

EXEMPLO 25

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina



25.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metanosulfoniloxietil)-pirrolidina (2 g), sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidina (5 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (3 mL) em acetonitrilo (25 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 10 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo e em seguida com diclorometano/metanol a 95/5 para se obter o composto do título. $R_f=0,50$ (gel de

23

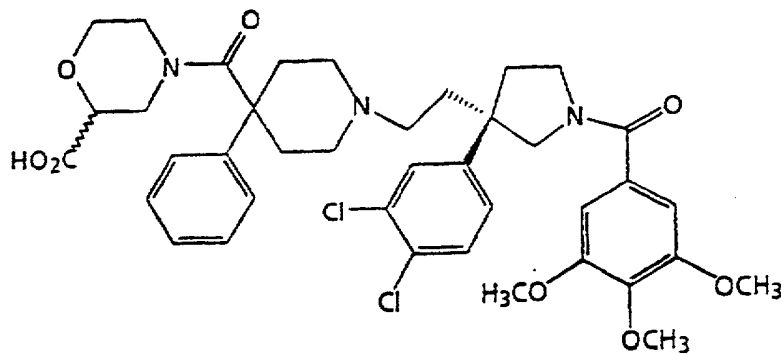
silica, diclorometano/metanol a 9/1) e $R_f=0,20$ (gel de sílica, acetato de etilo/metanol a 9/1).

25.2. Síntese do sal do ácido fumárico de 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,8 g, 1,06 mmol) e ácido fumárico (184 mg, 1,6 mmol) em etanol (10 mL). Decorridos 10 minutos, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título: P.F.: 125-128°C.

EXEMPLO 26

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina



26.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,77 g,

28

1,02 mmol) e hidróxido de lítio hidratado (128 mg, 3,06 mmol) em tetra-
-hidrofurano/metanol/água (2/2/1, 15 mL). Decorrida 1 hora, evapora-se *in vacuo*
para se obter um resíduo, reúne-se o resíduo com água, acidifica-se com uma
solução aquosa de ácido clorídrico 1 M e extrai-se cinco vezes com diclorometano.
Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre Na₂SO₄, filtra-se e evapora-se *in*
vacuo para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo, eluindo
sequencialmente com metanol a 1%/diclorometano e em seguida metanol a
5%/diclorometano para se obter o composto do título. R_f=0,30 (gel de sílica,
metanol a 25%/diclorometano).

PREPARAÇÃO 9

Sal do ácido iodídrico de 4-fenil-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-
-piperidina

Reúne-se 1-piperazinecarboxilato de t-butilo (10,47 g, 56,2 mmol), acrilato
de etilo (8 mL) em etanol (30 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 5,5 horas,
arrefece-se a mistura reaccional e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo.
Reúne-se o resíduo com 200 mL de éter dietílico e extrai-se com uma solução
aquosa de ácido clorídrico 1 M. Ajusta-se o pH da camada aquosa até alcalino
utilizando bicarbonato de sódio e extrai-se em seguida com acetato de etilo. Seca-se
a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o 4-
-carboetoxietil-1-piperazinecarboxilato de t-butilo.

Reúne-se o 4-carboetoxietil-1-piperazinecarboxilato de t-butilo (14,3 g, 50
mmol) e diclorometano (250 mL). Agita-se, arrefece-se até cerca de 0°C e purga-se
com ácido clorídrico gasoso. Decorridas 4 horas, concentra-se a mistura reaccional
in vacuo, adiciona-se duas vezes 200 mL de éter dietílico e evapora-se *in vacuo* para

238

se obter um sólido. Tritura-se o sólido com éter dietílico e isola-se mediante filtração para se obter o sal do ácido clorídrico da 4-carboetoxietil-1-piperazina.

Reúne-se sal do ácido clorídrico da 4-carboetoxietil-1-piperazina (6,8 g, 26,2 mmol), ácido 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (8,0 g, 26,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (14 mL) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,9 g) em diclorometano (250 mL). Adiciona-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,53 g). Decorridas 17 horas, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano (300 mL) e extrai-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, com água e em seguida com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com hexano, acetato de etilo a 20%/hexano, acetato de etilo 30%/hexano, acetato de etilo a 50%/hexano, acetato de etilo a 60%/hexano, acetato de etilo 50%/hexano contendo 2,0 mL de trietilamina e em seguida com acetato de etilo para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (7,3 g, 15,3 mmol) e diclorometano (250 mL). Agita-se, arrefece-se até cerca de 0°C e purga-se com ácido clorídrico gasoso. Decorridas 2 horas, aquece-se até à temperatura ambiente e purga-se novamente com ácido clorídrico gasoso. Decorridas 3 horas, concentra-se a mistura reaccional *in vacuo*, adiciona-se três vezes 50 mL de éter dietílico e evapora-se *in vacuo* para se obter um sólido. Reúne-se o sólido, diclorometano (100 mL), e uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Separa-se as camadas, satura-se a camada aquosa com cloreto

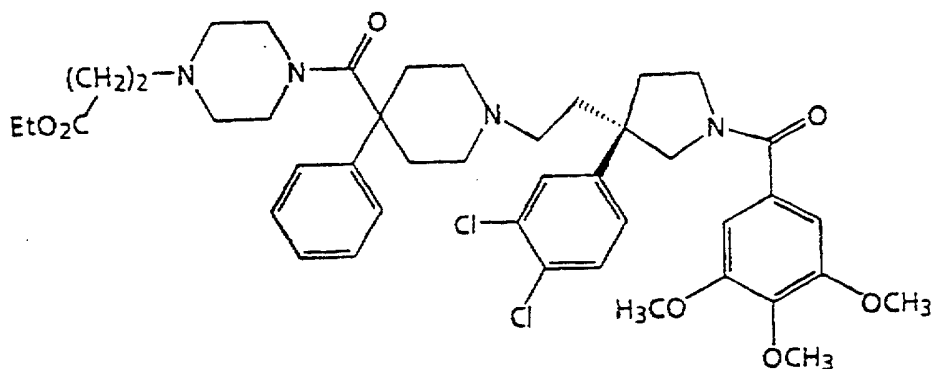
ZS

de sódio e extrai-se duas vezes com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter a 4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina.

Reúne-se a 4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (6,0 g) e etanol (60 mL). Adiciona-se uma solução aquosa de ácido iodídrico (7,9 g, 57%). Decorridos 30 minutos, adiciona-se 200 mL de éter dietílico para se obter um sólido. Filtra-se, lava-se o sólido com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 27

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



27.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metanosulfoniloxietil)-pirrolidina (3,72 g), sal do ácido iodídrico de 4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (4,0 g, 6,36 mmol) e trietilamina (2,7 mL) em acetonitrilo (40 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 6 horas, arrefece-se a mistura reaccional, concentra-se *in vacuo* e dilui-se com

238

diclorometano (200 mL). Extrai-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida com água. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo, metanol a 2%/acetato de etilo, metanol a 3%/acetato de etilo, metanol a 4%/acetato de etilo, metanol a 5%/acetato de etilo para se obter o composto do título.

27.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,7 g, 0,86 mmol) e etanol (15 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se 206 mg de ácido fumárico e prossegue-se o aquecimento a refluxo. Decorridos 30 minutos, arrefece-se, concentra-se *in vacuo* e tritura-se com 50 mL de éter dietílico. Filtra-se e seca-se para se obter o composto do título.

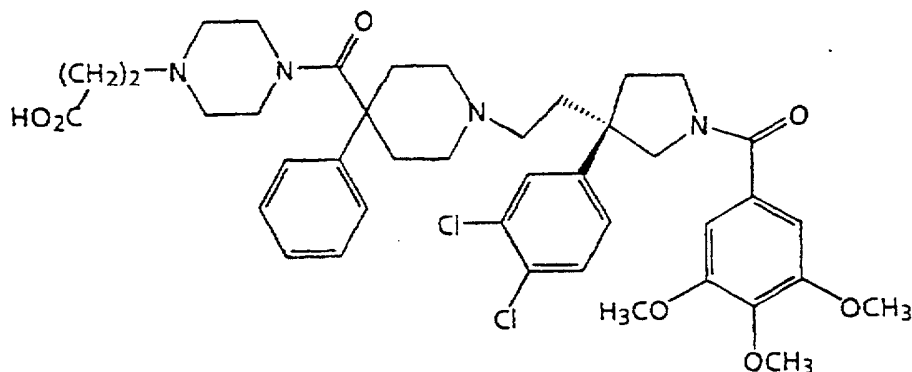
27.3 Síntese do sal do ácido clorídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,5 g) e 6 mL de acetato de etilo. Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em éter dietílico (1,3 mL, 1 M) para se obter um sólido. Decorridos 30 minutos, filtra-se e seca-se para se obter o composto do título.

288

EXEMPLO 28

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



28.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,81 g, 1,0 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) e água (20 mL). Arrefece-se com um banho de gelo e adiciona-se 0,15 g de hidróxido de lítio. Decorridas 3 horas, adiciona-se 100 mL de água e 1,5 mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Extrai-se com 100 mL de acetato de etilo. Separa-se as camadas, ajusta-se o pH da camada aquosa até cerca de 5 utilizando uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M e extrai-se três vezes com diclorometano. Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre MgSO₄ e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

28.2 Síntese do sal do ácido clorídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

238

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,57 g) e diclorometano (20 mmol). Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em éter dietílico (1,7 mL, 1 M). Decorridas 2 horas, evapora-se a mistura reaccional *in vacuo*, adiciona-se duas vezes éter dietílico e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido media filtração e seca-se para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 10

Sal do ácido iodídrico 4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperadina

Reúne-se 1-piperazinocarboxilato de t-butilo (10,7 g, 57,5 mmol), 4-clorobutirato de etilo (10,4 mL) e carbonato de potássio (8 g) em dimetilformamida (60 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridas 4,5 horas, arrefece-se a mistura reaccional, dilui-se com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e extrai-se duas vezes com 200 mL de éter dietílico. Reúne-se as camadas orgânicas e extrai-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Ajusta-se o pH da camada aquosa a alcalino utilizando bicarbonato de sódio e extrai-se em seguida duas vezes com éter dietílico. Seca-se as camadas orgânicas reunidas sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo em sequência com acetato de etilo a 10%/hexano, acetato de etilo a 20%/hexano, acetato de etilo a 25%/hexano para se obter o 4-carboetoxipropil-1-piperazinecarboxilato de t-butilo. R_f=0,5 (gel de sílica, acetato de etilo).

Reúne-se 4-carboetoxipropil-1-piperazinecarboxilato de t-butilo (7,0 g, 23,3 mmol) e diclorometano (100 mL). Agita-se, arrefece-se até cerca de 0°C e purga-se

238

com ácido clorídrico gasoso. Decorridas 2 horas, concentra-se a mistura reaccional *in vacuo*, adiciona-se duas vezes 50 mL de éter dietílico e evapora-se *in vacuo* para se obter um sólido. Tritura-se o sólido com éter dietílico e isola-se mediante filtração para se obter o sólido do ácido clorídrico de 4-carboetoxipropil-1-piperazina.

Reúne-se o sal do ácido clorídrico de 4-carboetoxipropil-1-piperazina (5,6 g, 20,5 mmol), ácido 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-piperidina-4-carboxílico (8,13 g, 26,6 mmol), N,N-diisopropiletilamina (7,9 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,3 g, 24,6 mmol) em diclorometano (250 mL). Adiciona-se cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarboddimida (4,72 g, 24,6 mmol). Decorridas 24 horas, dilui-se a mistura reaccional com diclorometano (100 mL) e extrai-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e em seguida com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1 M. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo em sequência com hexano, acetato de etilo a 20%/hexano, acetato de etilo a 40%/hexano, acetato de etilo a 60%/hexano, acetato de etilo a 80%/hexano, acetato de etilo e em seguida com metanol a 6%/acetato de etilo para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina.

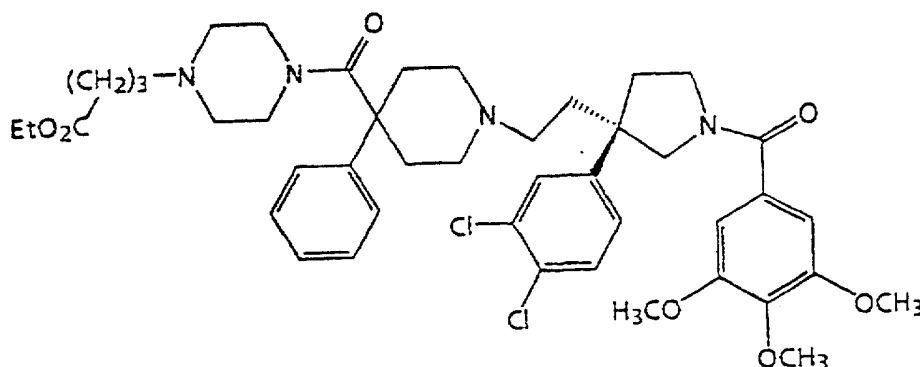
Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (6,7 g, 12,5 mmol) e etanol (90 mL). Adiciona-se uma solução aquosa de ácido iodídrico (6,2 g, 57%). Aquece-se a refluxo. Decorridas 15 horas, arrefece-se até à temperatura ambiente e adiciona-se 300 mL de éter dietílico para se obter um sólido. Filtra-se, lava-se o sólido com éter dietílico e seca-se para

238

se obter o sal do ácido iodídico de 4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina,

EXEMPLO 29

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



29.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 28.1 mas utilizando a (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina (4,0 g) e sal do ácido iodídico da 4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina. Purifica-se mediante cromatografia sobre gel de sílica eluindo em sequência com acetato de etilo, metanol a 2%/diclorometano, metanol a 3%/diclorometano e em seguida metanol a 4%/diclorometano para se obter o composto do título.

29.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

28

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,7 g, 0,86 mmol) e etanol (15 mL). Aquece-se a refluxo. Adiciona-se 202 mg de ácido fumárico e prossegue-se o aquecimento a refluxo. Decorridos 30 minutos, arrefece-se, concentra-se *in vacuo* e tritura-se com 50 mL de éter dietílico. Filtra-se e seca-se para se obter o composto do título.

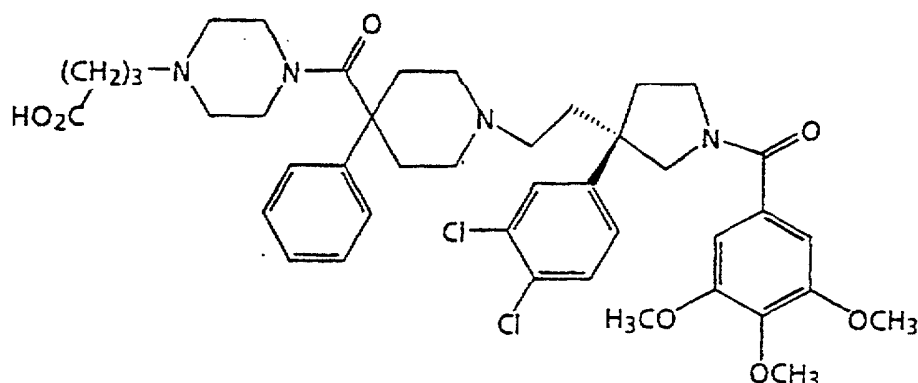
29.3 Síntese do sal do ácido clorídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,5 g) e 8 mL de acetato de etilo. Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em éter dietílico (1,4 mL, 1 M) para se obter um sólido. Decorridos 30 minutos, filtra-se e seca-se para se obter o composto do título.

EXEMPLO 30

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

25



30.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 28.1 mas utilizando a (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

30.2 Síntese do sal do ácido clorídrico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 28.2 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carboxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,63 g) para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 11

Sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((4-carbo-(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Reúne-se 4-carboetoximetilpiperazina (100 g, 580 mmol) e diclorometano (750 mL). Arrefece-se com um banho de gelo-metanol. Adiciona-se uma solução de dicarbonato de di-t-butilo (131 g, 600 mmol) em diclorometano (250 mL).

238

Decorridas 18 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Divide-se o resíduo em três porções e cromatografa-se sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo/diclorometano a 1/1 para se obter o produto como primeiro material de eluição. Evapora-se o produto que contém as fracções e recristaliza-se em acetato de etilo/hexano para se obter 1-t-butoxicarbonil-4-carboetoximetilpiperazina sob a forma de um sólido, P.F.: 67-69°C. IV (KBr) ν_{max} 2980, 1748, 1679, 1461, 1423, 1366, 1296, 1251, 1214, 1188, 1170, 1131, 1035 cm^{-1} ; RMN¹H (CDCl₃) ppm 4,19 (q, 2 H, J=7,1 Hz), 3,49 (t, 4 H, J=4,7 Hz), 3,23 (s, 2 H), 2,53 (t, 4 H, J=4,9 Hz), 1,49 (s, 9 H), 1,28 (t, 3 H, J=7,1 Hz); RMN¹³C (CDCl₃) ppm 170,06, 154,64, 79,68, 60,68, 59,39, 52,65, 28,39, 14,20; EM (Cl/NH₃) m/z 273 (M+1)⁺.

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-carboetoximetilpiperazina (20,8 g, 76,5 mmol) e hidróxido de lítio (6,71 g, 160 mmol) em tetra-hidrofurano (100 mL) e água (100 mL). Decorridos 60 minutos, concentra-se *in vacuo* para se obter um sólido. Reúne-se o sólido com água e extrai-se com éter dietílico. Reúne-se a camada aquosa com 160 mL de uma solução aquosa de hidrogeno-sulfato de potássio 1 M. Extrai-se três vezes com clorofórmio. Evapora-se a camada aquosa para se obter um sólido. Tritura-se o sólido repetidamente com acetato de etilo quente e isopropanol e filtra-se. Evapora-se cada triturado para se obter sólidos. Reúne-se os sólidos obtidos mediante evaporação dos triturados, dissolve-se em clorofórmio e evapora-se para eliminar o solvente. Seca-se *in vacuo* à temperatura de 50°C para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-carboximetilpiperazina sob a forma de um sólido, P.F.: 195-197°C. IV (KBr) ν_{max} 3007, 2934, 1691, 1631, 1479, 1453, 1427, 1415, 1393, 1366, 1301, 1283, 1232, 1209, 1177, 1139, 1084 cm^{-1} ; RMN¹H (CDCl₃) ppm 3,71

238

(br s, 4 H), 3,56 (br s, 2 H), 3,12 (br s, 4 H), 1,46 (s, 9 H); RMN¹³C (CDCl₃) ppm 169,10, 154,13, 80,70, 58,49, 52,38, 28,25, EM (Cl/NH₃) m/z 245 (M+1)⁺.

Reúne-se 19 mL de cloroformato de clorometilo e 300 mL de diclorometano e arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se gota a gota, no decurso de cerca de 1 hora, uma solução de 11,7 mL de etanol e 30,7 mL de trietilamina em 100 mL de diclorometano. Decorridas 3,5 horas, filtra-se e concentra-se o filtrado para se obter um resíduo. Distribui-se o resíduo entre éter dietílico e água. Separa-se a camada orgânica e seca-se sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o carbonato de etil-clorometilo.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-carboximetilpiperazina (10 g, 40,9 mmol), iodeto de sódio (6,15 g), carbonato de cézio (13,3 g), carbonato de etil-clorometilo (9,6 g) em 250 mL de dimetilformamida. Aquece-se à temperatura de 65°C. Decorridas 3 horas, arrefece-se até à temperatura ambiente e prossegue-se a agitação. Decorridas 18 horas concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 5%/hexano, acetato de etilo a 10%/hexano, acetato de etilo a 15%/hexano e em seguida acetato de etilo a 20%/hexano para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazina.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazina (9,5 g) e diclorometano (500 mL). Arrefece-se com um banho de gelo e purga-se com ácido clorídrico gasoso. Decorrida 1 hora, concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com éter dietílico e evapora-se para se obter um resíduo, seca-se *in vacuo* à temperatura de 56°C para se obter o composto do título.

238

PREPARAÇÃO 12(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se amida do ácido (+)-1-(2-(3-(3,4-diclorofenil)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-pirrolidin-3-il)-etil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico preparada pelo processo da patente de invenção norte-americana N.º 5 635 510, publicada em 3 de Junho de 1997 (200 g, 300 mmol), dioxano (400 mL), 400 mL de ácido clorídrico aquoso concentrado e 400 mL de água. Aquece-se a refluxo. Decorridas 26 horas, arrefece-se à temperatura ambiente e concentra-se a mistura reaccional *in vacuo* a cerca de 60°C até a um volume de cerca de 700 mL. Adiciona-se 400 mL de água e extrai-se com acetato de etilo/hexano a 9/1. Separa-se as camadas e extrai-se a camada aquosa duas vezes com acetato de etilo/hexano a 1/1. Ajusta-se o pH da camada aquosa a cerca de 7 usando hidróxido de sódio para formar um sólido. Filtra-se e seca-se para se obter a (S)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina.

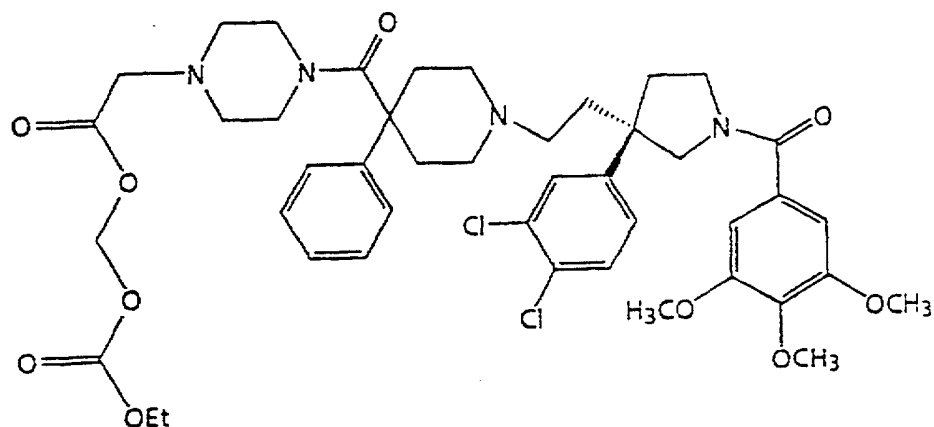
Reúne-se a (S)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (50 g, 112 mmol) e bicarbonato de sódio (30 g) em tetra-hidrofurano (1300 mL) e 300 mL de água. Adiciona-se gradualmente no decurso de cerca de 45 minutos, uma solução de cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (26 g, 112 mmol) em tetra-hidrofurano (130 mL). Decorridas 2 horas, dilui-se com 1000 mL de água. Ajusta-se o pH a cerca de 4 usando ácido clorídrico aquoso concentrado para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração e lava-se com água. Tritura-se o sólido com 1300 mL de metanol e 1300 mL de água. Filtra-se, lava-se com água e seca-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

238

Como alternativa, prepara-se por um processo análogo ao do Exemplo 5.4.1 mas utilizando (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(3,4-diclorofenil)-3-(2-metano-sulfoniloxietil)-pirrolidina e ácido 4-fenilpiperidina-4-carboxílico para se obter o composto do título.

EXEMPLO 31

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



31.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (10 g, 15,52 mmol) e sal do ácido clorídrico da 4-fenil-4-((4-carbo(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (6 g, 18,8 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (13 mL) em diclorometano (400 mL). Adiciona-se hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,1 g, 15,5 mmol) em diclorometano e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3 g, 15,5

238

mmol). Decorridas 18 horas, extrai-se a mistura reaccional com água. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 0,3%/diclorometano, metanol a 0,6%/diclorometano, metanol a 1,0%/diclorometano, metanol a 1,5%/diclorometano e em seguida metanol a 2,5%/diclorometano para se obter um resíduo. Recromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 1,0%/diclorometano, metanol a 2,0%/diclorometano e em seguida metanol a 3,0%/diclorometano para se obter o composto do título.

31.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carbo-(etoxicarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,51 g, 0,59 mmol) e ácido fumárico (0,14 g, 1,17 mmol) em 2-butanona (40 mL). Aquece-se a refluxo. Decorridos 20 minutos, arrefece-se até à temperatura ambiente. Concentra-se sob vácuo para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração, lava-se com éter dietílico e seca-se para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 13

Sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-carboximetilpiperazina (1,22 g, 5 mmol) e carbonato de céσιο (1,63 g, 5 mmol) em 20 mL dimetilformamida anidra. Decorridas

258

1,5 horas, adiciona-se pivalato de clorometilo (828 mg, 5,5 mmol) e iodeto de sódio (705 mg, 5 mmol). Aquece-se a 60°C. Decorridas 3 horas, deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Distribui-se o resíduo entre acetato de etilo e água. Separa-se as camadas e extrai-se a camada aquosa duas vezes com acetato de etilo. Reúne-se as camadas orgânicas e extrai-se várias vezes com água e em seguida com salmoura. Seca-se sobre MgSO₄ e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 75%/hexano para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazina: IV (KBr) n_{max} 2977, 1756, 1698, 1458, 1421, 1279, 1247, 1173, 1107, 1019, 1009, 986 cm⁻¹; RMN¹H (CDCl₃) ppm 5,79 (s, 2 H), 3,48 (t, 4 H, J=4,7 Hz), 3,23 (s, 2 H), 2,53 (t, 4 H, J=5,0 Hz), 1,46 (s, 9 H), 1,21 (s, 9 H); RMN¹³C (CDCl₃) ppm 177,07, 168,84, 154,61, 79,75, 79,45, 77,20, 58,92, 52,49, 38,76, 28,41, 26,84; EM (CI/CH₄) m/z 359 (M+1)⁺. Análise elementar calculada para C₁₇H₃₀N₂O₆: C, 56,96; H, 8,44; N, 7,82. Encontrada: C, 56,93; H, 8,43; N, 7,77.

Reúne-se 1-t-butocarbonil-4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazina (960 mg, 2,7 mol) em 20 mL de dioxano anidro. Arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em dioxano (6 mL, 4 M). Decorridas 3 horas, remove-se o banho de arrefecimento e deixa-se aquecer à temperatura ambiente. Evapora-se *in vacuo* para se obter um sólido: P.F. 156-159°C; IV (KBr) n_{max} 2981, 2937, 2923, 2719, 1763, 1459, 1417, 1396, 1209, 1156, 1123, 1006 cm⁻¹; RMN¹H (DMSO-d₆) ppm 9,53 (br s, 2 H), 5,77 (s, 2 H), 3,99 (br s, 2 H), 3,26 (br s, 4 H), 3,19 (br s, 4 H), 1,15 (s, 9 H); RMN¹³C (DMSO-d₆) ppm 176,10, 166,31, 79,78, 55,14, 51,21, 48,26, 26,48; EM (CI/NH₃) m/z 259 (M+1)⁺. Análise

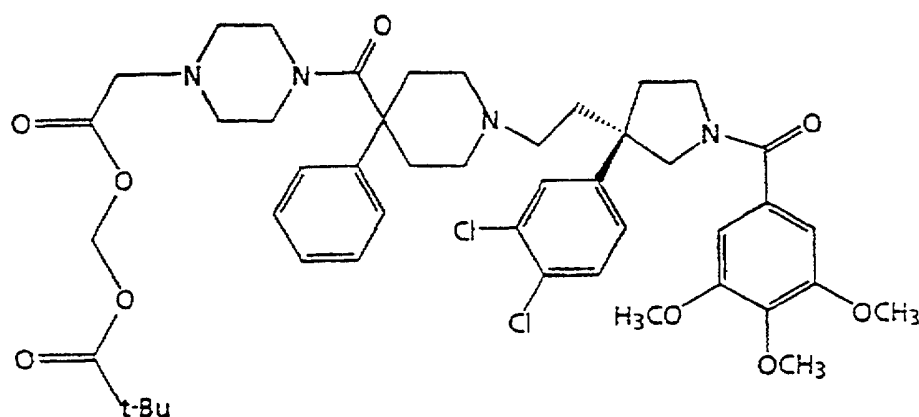
258

elementar calculada para $C_{12}H_{22}N_2O_4 \cdot 2 HCl$: C, 43,51; H, 7,30; N, 8,46.

Encontrada: C, 43,90; H, 7,55; N, 7,94.

EXEMPLO 32

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



32.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (11,7 g, 18,24 mmol) e sal do ácido clorídrico da 4-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (6 g, 18,1 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (9,5 g) HATU hexa-fluorofosfato de (O-7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (7 g, 18,4 mmol), e 100 mL de dimetilformamida anidra num frasco seco na estufa. Decorridas 48 horas, distribui-se a mistura reaccional entre 500 mL de acetato de etilo e uma solução aquosa de ácido clorídrico 0,1 M. Separa-se as camadas e extrai-

238

-se a camada aquosa com acetato de etilo. Reúne-se as camadas orgânicas e extrai-se com água e em seguida com salmoura. Seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 1%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano e em seguida metanol a 3%/diclorometano para se obter o composto do título: $R_f=0,14$ (gel de sílica, metanol a 6%/acetato de etilo).

32.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Aquece-se até cerca de refluxo uma solução de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (830 mmol) em 2-butanona (5 mL). Reúne-se em uma solução de ácido fumárico (221 mg, 1,90 mmol) em 2-butanona (30 mL) e aquece-se até próximo do refluxo. Decorridos 30 minutos, arrefece-se até à temperatura ambiente e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico e agita-se. Decorrida cerca de 1 hora, deixa-se assentar os sólidos, decanta-se cuidadosamente o solvente e adiciona-se mais éter dietílico. Repetidamente, decanta-se e adiciona-se mais éter dietílico. Filtra-se e seca-se para se obter o composto do título: P.F.: 135-140°C.

PREPARAÇÃO 14

Sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-carboximetilpiperazina (1,0 g, 4,1 mmol) e carbonato de cézio (1,33 g) em 20 mL dimetilformamida. Decorridas 2,5 horas,

238

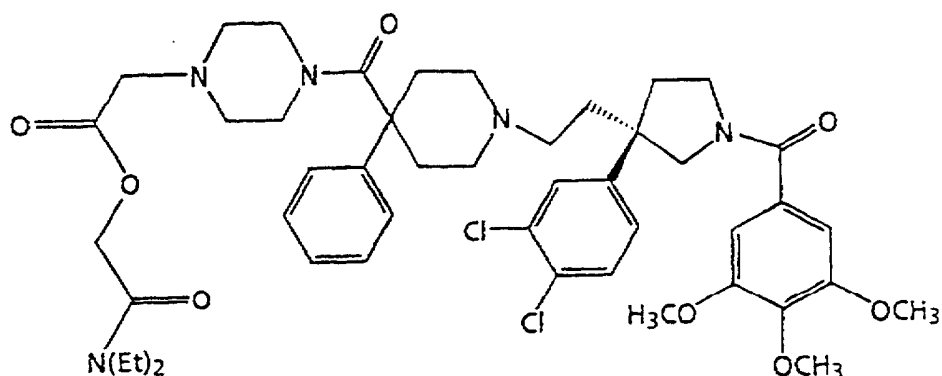
adiciona-se 2-cloro-N,N-dietilacetamida (0,67 g) e iodeto de sódio (0,6 g). Aquece-se à temperatura de 65°C. Decorridas 3 horas, deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, distribui-se o residuo entre éter dietílico e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Extrai-se a camada aquosa com éter dietílico. Reúne-se as camadas orgânicas e extrai-se várias vezes com água e em seguida com salmoura. Seca-se sobre MgSO₄, filtra-se e concentra-se *in vacuo* para se obter um residuo. Cromatografa-se o residuo sobre gel de sílica eluindo em sequência com metanol a 1%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano e em seguida metanol a 3%/diclorometano para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazina.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazina (0,3 g) e diclorometano (10 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Purga-se com ácido clorídrico gasoso. Decorridas 2 horas, evapora-se *in vacuo*, adiciona-se diclorometano e evapora-se, seca-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

EXEMPLO 33

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietilcarboxamido-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

228



33.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietil-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,0 g, 1,5 mmol) e sal do ácido clorídrico da 4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (0,49 g, 1,49 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,58 g) hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,1 mmol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,4 g, 2,1 mmol) em dimetilformamida (20 mL). Decorridas 18 horas, reúne-se a mistura reaccional com 200 mL de uma solução aquosa saturada de bicarboneto de sódio e extrai-se três vezes com acetato de etilo. Reúne-se as camadas orgânicas e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 1%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano, metanol a 3%/diclorometano, metanol a 4%/diclorometano e em seguida metanol a 5%/diclorometano para se obter o composto do título.

238

33.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,47 g) e ácido fumárico (0,125 g) em 2-butanona (10 mL). Aquece-se até cerca de 45°C. Decorridos 15 minutos, concentra-se a mistura reaccional *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico para se obter um sólido. Isola-se o sólido mediante filtração, lava-se com éter dietílico e seca-se *in vacuo* para se obter o composto do título. Análise elementar calculada para $C_{50}H_{60}Cl_2N_5O_{13}$: C, 57,34; H, 6,15; N, 6,19. Encontrada: C, 57,71; H, 6,36; N, 6,09.

PREPARAÇÃO 15

Sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((4-carbo-(metilcarboniloximetoxi)-metil-piperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-carboximetilpiperazina (2,44 g) e carbonato de céσιο (3,3 g) em 60 mL dimetilformamida. Decorrida 1 hora, adiciona-se 2 g de acetato de bromometilo e 1,5 g de iodeto de sódio. Aquece-se a 65°C. Decorridas 3 horas, deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, filtra-se e dilui-se o filtrado com éter dietílico para formar um precipitado. Filtra-se para remover o precipitado e lava-se com éter dietílico e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com acetato de etilo a 5%/hexano, acetato de etilo a 10%/hexano, acetato de etilo a 15%/hexano, acetato de etilo a 20%/hexano e em seguida acetato

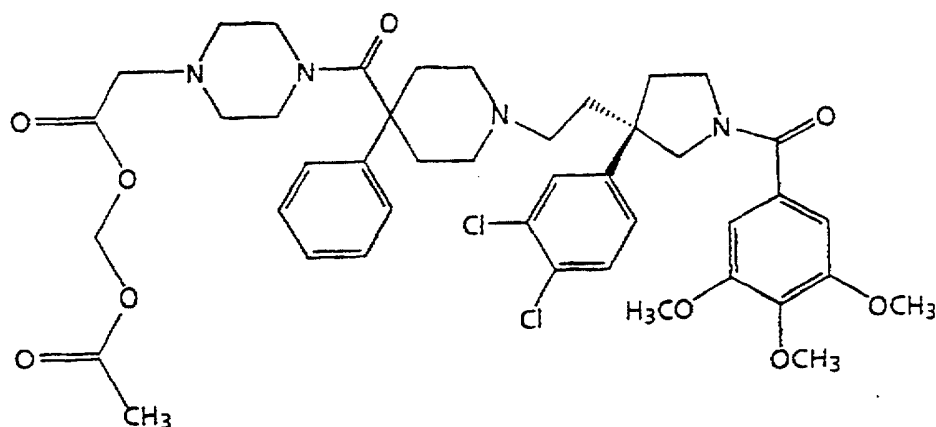
228

de etilo a 25%/hexano para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(metilcarboniloxi-
metoxi)-metilpiperazina.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(metilcarboniloximetoxi)-metil-pipe-
razina (2,5 g) e 50 mL de diclorometano. Arrefece-se com um banho de gelo. Purga-
-se com ácido clorídrico gasoso. Decorridas 2 horas, evapora-se *in vacuo*, adiciona-
-se repetidamente éter dietílico e evapora-se. Adiciona-se éter dietílico, filtra-se e
seca-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

EXEMPLO 34

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(metilcarboniloximetoxi)-
-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidi-
na



34.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(metilcar-
boniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-dicloro-
fenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 31.1 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-
-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-
-pirrolidina (3,5 g) e sal do ácido clorídrico da 4-fenil-4-((4-carbo-(metilcarbonilo-

238

ximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (1,4 g) para se obter, após cromatografia sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 1%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano e em seguida metanol a 3%/diclorometano para se obter o composto do título.

34.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(metilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 33.2 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carbo-(metilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,97 g) e 0,27 g de ácido fumárico para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 16

Sal do ácido clorídrico de 4-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina

Prepara-se pelo processo da Preparação 15 mas utilizando butirato de clorometilo para se obter, após cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo 75%/hexano, 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazina: IV (puro) n_{max} 2973, 1763, 1696, 1457, 1422, 1366, 1291, 1276, 1262, 1247, 1173, 1127, 1101, 1008, 988 cm^{-1} ; RMN^1H (CDCl_3) ppm 5,79 (s, 2 H), 3,48 (t, 4 H, $J=4,9$ Hz), 3,29 (s, 2 H), 2,59 (t, 4 H, $J=5,0$ Hz), 2,35 (t, 2 H, $J=7,3$ Hz), 1,71-1,61 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 0,96 (t, 3 H, $J=7,3$ Hz).

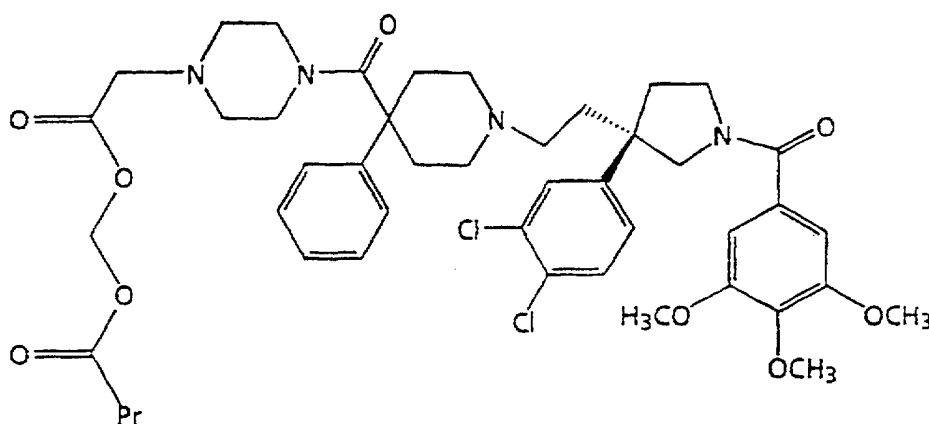
Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazina (1,15 g, 3,30 mmol) e 20 mL de dioxano anidro. Arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em dioxano (7 mL, 4 M).

238

Decorridas 18 horas, concentra-se *in vacuo* para se obter o composto do título: P.F.: 137-140°C.

EXEMPLO 35

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



35.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 32.1 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,3 g) e sal do ácido clorídrico da 4-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina (635 mg) para se obter, após cromatografia sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 1%/diclorometano, metanol a 2%/diclorometano e em seguida metanol a 3%/diclorometano, do composto do título.

258

35.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 32.2 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina e ácido fumárico para se obter o composto do título: IV (puro) n_{max} 1761, 1632, 1583, 1459, 1418, 1237, 1128, 1102, 1005, 885 cm^{-1} ; EM (CI/NH₃) m/z 906 (M+1)⁺.

PREPARAÇÃO 17

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(carboximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se 2-(trimetilsilil)-etanol (7,3 mL) e trietilamina (25 mL) em diclorometano (80 mL). Arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se gota a gota 6,9 g de cloreto de cloroacetilo. Terminada a adição aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Decorridas 5 horas, adiciona-se 2,8 g de cloreto de cloroacetilo. Decorridas 2 horas, filtra-se a mistura reaccional e extrai-se com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e finalmente com água. Seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Destila-se o resíduo para se obter o cloroacetato de 2-(trimetilsilil)-etilo: P.E.: 150°C a 28 mm de Hg.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-carboximetilpiperazina (1,25 g, 5,1 mmol) e carbonato de cézio (1,66 g, 5,1 mmol) em 15 mL de dimetilformamida anidra. Adiciona-se uma solução de cloroacetato de 2-(trimetilsilil)-etilo (1,1 g, 5,6 mmol) em dimetilformamida (5 mL) e iodeto de sódio (0,77 g). Aquece-se até 70°C.

238

Decorridas 1,5 horas, arrefece-se até à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, dilui-se a mistura reaccional com água e extrai-se três vezes com éter dietílico. Reúne-se as camadas orgânicas, seca-se sobre $MgSO_4$ e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 0,5%/diclorometano, metanol a 1%/diclorometano e em seguida metanol a 2%/diclorometano para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(carbo-(2-(trimetilsilil)-etoxi)-metoxi)-metilpiperazina.

Reúne-se a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(carbo-(2-(trimetilsilil)-etoxi)-metoxi)-metilpiperazina (2,1 g) e diclorometano (20 mL). Arrefece-se num banho de gelo. Purga-se com ácido clorídrico gasoso. Decorridas 2,5 horas, evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com diclorometano e evapora-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Tritura-se o resíduo com éter dietílico, filtra-se e seca-se para se obter o sal do ácido clorídrico de 4-carbo-(carbo-(2-(trimetilsilil)-etoxi)-metoxi)-metilpiperazina.

Reúne-se o sal do ácido clorídrico de 4-carbo-(carbo-(2-(trimetilsilil)-etoxi)-metoxi)-metilpiperazina (0,92 g, 2,45 mmol), (2,7 g, 7,2 mmol), (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (5,1 g, 7,9 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (5 mL) em diclorometano (100 mL). Após agitação durante 10 minutos adiciona-se hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,1 g) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,53 g). Decorridas 18 horas, cromatografa-se a mistura reaccional sobre gel de sílica eluindo em sequência com metanol a 0,5%/diclorometano, metanol a 1%/diclorometano e em seguida metanol a 1,5%/diclorometano para se obter a (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((carbo-(carbo-(2-(trimetilsilil)-

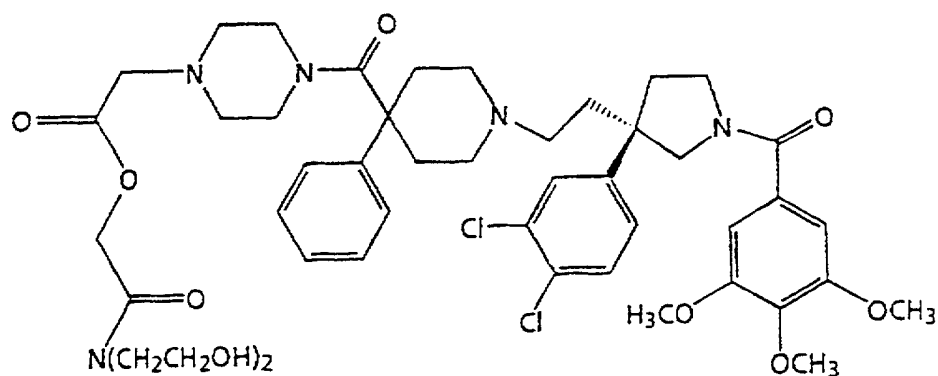
288

lil)-etoxi)-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina: $R_f=0,38$ (gel de sílica, metanol a 6%/diclorometano).

Reúne-se a (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((carbo-(carbo-(2-(trimetilsilil)-etoxi)-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (3,78 g, 4,15 mmol) e tetra-hidrofurano (50 mL). Adiciona-se uma solução de fluoreto de tetrabutylamônio em tetra-hidrofurano (6,6 mL, 1 m, 6,6 mmol). Decorrida 1 hora, adiciona-se uma solução de fluoreto de tetrabutylamônio em tetra-hidrofurano (3,0 mL, 1 M). Decorridas 4,5 horas, evapora-se a mistura reaccional *in vacuo* para se obter um resíduo. Distribui-se o resíduo entre diclorometano e água. Separa-se as camadas, seca-se a camada orgânica sobre $MgSO_4$, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título.

EXEMPLO 36

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-di-(2-hidroxi)etil)-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



36.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-di-(2-hidroxi)etil)-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

285

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((carbo-(carboximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (2,1 g, 2,54 mmol), dietanolamina (0,27 g, 2,54 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,3 g, 2,8 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,54 g, 2,8 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,75 mL) em diclorometano (30 mL). Decorridas 18 horas, cromatografa-se a mistura reaccional sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 2%/diclorometano, metanol a 3%/diclorometano, metanol a 4%/diclorometano, metanol a 5%/diclorometano, metanol a 6%/diclorometano, metanol a 6%/diclorometano contendo 2 mL/L de hidróxido de amónio concentrado, metanol a 6%/diclorometano contendo 4 mL/L de hidróxido de amónio concentrado, metanol a 6%/diclorometano contendo 6 mL/L de hidróxido de amónio concentrado para se obter um resíduo. Recromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 2%/diclorometano, metanol a 4%/diclorometano, metanol a 6%/diclorometano e em seguida metanol a 6%/diclorometano contendo 6 mL/L de hidróxido de amónio concentrado para se obter um resíduo. Recromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo com diclorometano/metanol/hidróxido de amónio concentrado a 95/5/0/5 para se obter o composto do título.

36.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-di-(2-hidroxietil)-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

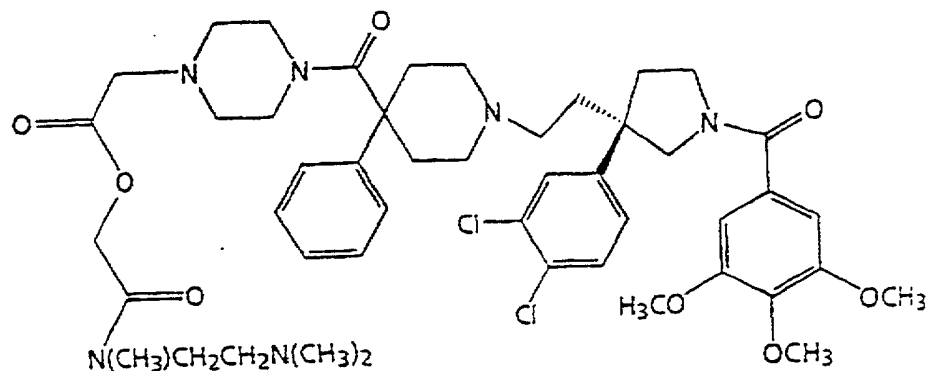
Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-fenil-4-((4-carbo-(di-(2-hidroxietil)-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (0,75 g) e ácido fumárico (0,190 g) e, 40 mL de 2-

285

-butanona. Aquece-se a refluxo. Decorridos 20 minutos, arrefece-se a mistura reaccional e concentra-se *in vacuo* para se obter um residuo. Tritura-se o residuo com éter dietílico, filtra-se e seca-se para se obter o composto do titulo.

EXEMPLO 37

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N-metil-N-(2-dimetilaminoetil))-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina



37.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N-metil-N-(2-dimetilaminoetil))-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((carbo-(carboximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (2,2 g, 2,7 mmol), N,N,N'-trimetiletilenodiamina (0,3 g, 2,9 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,8 mL) em diclorometano (30 mL). Decorridos 10 minutos, adiciona-se hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g, 2,9 mmol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,56 g, 2,9 mmol). Decorridas 18 horas, cromatografa-se a mistura reaccional sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 2%/diclorometano, metanol a 3%/diclorometano,

238

metanol a 4%/diclorometano, metanol a 5%/diclorometano, metanol a 6%/diclorometano contendo 5 mL/L de hidróxido de amónio concentrado para se obter um resíduo. Reúne-se o resíduo com diclorometano (200 mL), extrai-se com salmoura, seca-se a camada orgânica sobre MgSO₄, filtra-se e evapora-se *in vacuo* para se obter o composto do título: R_f=0,5 (gel de sílica, diclorometano/metanol/hidróxido de amónio concentrado a 90/10/0).

37.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N-metil-N-(2-dimetilaminoetil))-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 36.2 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N-metil-N-(2-dimetilaminoetil))-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina para se obter o composto do título.

PREPARAÇÃO 18

Sal do ácido clorídrico de 4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazin

Reúne-se 4,5-dimetil-1,3-dioxol-2-ona (3,42 g, 20 mmol), N-bromosuccinimida (5,34 g, 30 mmol) e AIBN (500 mg, 3 mmol) em 100 mL de tetracloreto de carbono anidro. Aquece-se a refluxo. Decorridas 2 horas, arrefece-se e filtra-se. Concentra-se o filtrado para se obter a 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (6,5 g, bruta) sob a forma de um óleo, que pode ser utilizado na fase seguinte sem purificação ulterior.

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-carboximetilpiperazina (980 mg, 4,01 mmol), 4-bromometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona bruta (1,21 g, aproximadamente 70% pura,

258

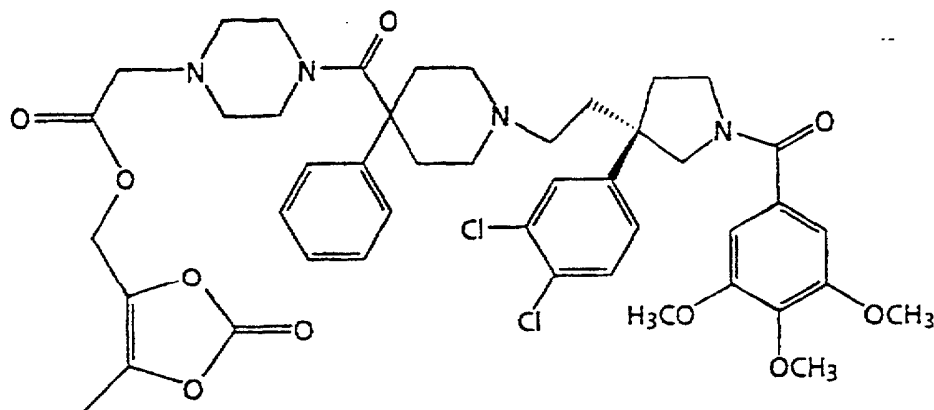
4,4 mmol) e carbonato de césio (1,30 g, 3,99 mmol) em 16 mL de dimetilformamida. Aquece-se a 60°C. Decorridas 4 horas, arrefece-se a mistura reaccional, dilui-se com água e extrai-se três vezes com acetato de etilo. Reúne-se as camadas orgânicas, extrai-se com água e concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa o resíduo sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo para se obter a 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazina: IV (KBr) n_{max} 2976, 1825, 1750, 1693, 1423, 1247, 1231, 1169, 1130, 1012 cm^{-1} ; RMN ^1H (CDCl_3) ppm 4,87 (s, 2 H), 3,47 (t, 4 H, $J=0,5$ Hz), 3,28 (s, 2 H), 2,53 (t, 4 H, $J=5,0$ Hz), 2,10 (s, 3 H), 1,71 (b, 1 H, H_2O), 1,45 (s, 9 H); EM (CI, CH_4) m/z 357 ($\text{M}+1$)⁺. Análise elementar calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 53,93; H, 6,79; N, 7,86. Encontrada: C, 54,11; H, 6,71; N, 7,52.

Reúne-se 1-t-butoxicarbonil-4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazina (832 mg, 2,3 mmol) e 20 mL de dioxano anidro. Arrefece-se num banho de gelo. Adiciona-se uma solução de ácido clorídrico em dioxano (6 mL, 4 M HCl). Decorrida 1 hora, aquece-se à temperatura ambiente. Decorridas 18 horas, evapora-se *in vacuo* a cerca de 50°C para se obter o composto do título: P.F.: 79-82°C. Análise elementar calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 2 \text{HCl}$: C, 40,14; H, 5,51; N, 8,51. Encontrada: C, 39,89; H, 5,88; N, 7,35.

EXEMPLO 38

(R)-1-(3,4,5-Trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-di-cloro-fenil)-pirrolidina

288



38.1 Síntese da (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Reúne-se (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-carboxipiperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (1,28 g, 2,00 mmol), HATU hexafluorofosfato (O-7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurónio (760 mg, 2 mmol), sal do ácido clorídrico de 4-carbo(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazina (658 mg, 2 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (2,0 mL) em 10 mL de dimetilformamida anidra. Decorridas 72 horas, evapora-se *in vacuo* à temperatura de 60°C para eliminar a maior parte do solvente. Distribui-se a mistura reaccional evaporada entre acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Separa-se as camadas e extrai-se a camada aquosa com uma outra porção de acetato de etilo. Reúne-se as camadas orgânicas e extrai-se com água e em seguida com salmoura. Concentra-se *in vacuo* para se obter um resíduo. Cromatografa-se o resíduo sobre gel de sílica eluindo sequencialmente com metanol a 3,75%/diclorometano, metanol a 5%/diclorometano e em seguida metanol a 7,5%/diclorometano para se obter o composto do título.

238

38.2 Síntese do sal do ácido fumárico de (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina

Prepara-se pelo processo do Exemplo 36.2 mas utilizando (R)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina (955 mg, 1,085 mmol) e ácido fumárico (252 mg, 2,17 mmol) para se obter o composto do título: IV (KBr) n_{max} 3438, 2929, 1821, 1711, 1633, 1601, 1582, 1458, 1420, 1236, 1177, 1152, 1127 cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO- d_6) ppm 4,87 (s, 2 H), 3,47 (t, 4 H, $J=5,0$ Hz), 3,28 (s, 2 H), 2,53 (t, 4 H, $J=5,0$ Hz), 2,18 (s, 3 H), 1,71 (b, 1 H, H_2O), 1,45 (s, 9 H); EM (CI, CH_4) m/z 883, 881, 879 ($M+1$) $^+$. Análise elementar calculada $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 1,75 \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 57,09$; H, 5,81; N, 4,52.

As taquiquininas constituem uma classe de neuropéptidos que partilham uma sequência comum de C-terminal, Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH $_2$. As taquiquininas encontram-se largamente distribuídas no sistema nervoso periférico e central onde se ligam a pelo menos três tipos de receptores. Os receptores NK $_1$, NK $_2$ e NK $_3$ são definidos pela afinidade preferida de ligação da substância P, neuroquinina A (NKA) e neuroquinina B (NKB), respectivamente.

A utilização de antagonistas da taquiquinina é indicada em terapia para uma variedade de doenças e condições mediadas pela taquiquinina que incluem: cistite; broncoconstrição; reacções de hipersensibilidade; o tratamento da dor; neuropatia periférica; neuralgia post-herpética; reacções imunológicas adversas; doenças respiratórias, tais como asma, bronquite, tosse, rinite e alergias e similares; doenças oftálmicas, tais como conjuntivite e conjuntivite vernal; doenças cutâneas, tais como

dermatite de contacto, dermatite atópica e urticária; doenças inflamatórias, tais como artrite reumatóide e osteoartrite, e similares; condições gastrointestinais, tais como doença de Crohn, emése e colite ulcerativa; condições devidas a vasodilatação, tais como angina e enxaqueca, doenças e condições do sistema nervoso central tais como ansiedade, depressão, psicose, esquizofrenia e demência.

Compreende-se que as doenças e as condições mediadas pela taquiquinina são as doenças e as condições em que a taquiquinina se encontra envolvida, quer no todo ou em parte, nas suas manifestações clínicas. Além disso, o envolvimento das taquiquininas não é necessariamente causativo de uma doença ou condição particular mediada pela taquiquinina. Os antagonistas da taquiquinina são úteis no controlo ou fornecimento de alívio terapêutico das doenças e condições mediadas pela taquiquinina.

A presente invenção proporciona antagonistas novos e úteis da taquiquinina de fórmula geral (1), e os seus isómeros e sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Em particular, a presente invenção proporciona compostos de fórmula geral (1) que são antagonistas dos receptores NK_1 e NK_2 .

Numa outra forma de realização, a presente invenção proporciona um método para o tratamento de doenças e condições mediadas pela taquiquinina num paciente com a necessidade de um tal tratamento que compreende a administração ao referido paciente de uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (1). Várias doenças e condições descritas a serem tratadas aqui, são bem conhecidas e apreciadas pelos especialistas na matéria. Sabe-se também o especialista na matéria pode afectar as doenças e as condições associadas pelo tratamento de um paciente presentemente afligido com as doenças ou condições ou

28

pelo tratamento profilático do paciente afligido com as doenças ou condições com uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico dos compostos de fórmula geral (1).

Tal como utilizado na presente memória descritiva, o termo "paciente" refere-se a um animal de sangue quente tal como um mamífero que se encontra afligido com uma doença ou condição particular mediada pela taquiquinina. Entende-se que as cobaias, os porcos, os cães, os gatos, os ratos, os murganhos, os cavalos, o gado bovino, os carneiros e os seres humanos constituem exemplos de animais dentro do âmbito do significado da palavra. Um paciente encontra-se com necessidade de tratamento de doenças e condições mediadas pela taquiquinina se encontra afligido com uma ou mais das doenças ou condições descritas na presente memória descritiva.

A identificação dos pacientes que necessitam de tratamento de uma doença ou condição mediada pela taquiquinina encontra-se claramente dentro da capacidade e conhecimento de um especialista na matéria. Um clínico assistente especializado na técnica pode identificar facilmente pelo uso de ensaios clínicos, exame físico e história médica/família, os pacientes que têm necessidade de um tal tratamento.

Tal como utilizada na presente memória descritiva, a expressão "quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico" de um composto de fórmula geral (1) refere-se a uma quantidade que é eficaz para controlar doenças e condições mediadas pela taquiquinina. O termo "controlar" pretende-se que se refira a todos os processos em que se pode verificar um abrandamento, uma interrupção, uma suspensão ou a paragem da progressão das doenças e condições descritas na presente memória descritiva, mas não indica necessariamente uma eliminação total de todos os

238

síntomas da doença e condição e pretende-se que inclua o tratamento profilático das doenças e condições mediadas pela taquiquinina.

Uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico pode ser facilmente determinada pelo clínico assistente, como um especialista na matéria, recorrendo ao uso de técnicas convencionais e pela observação dos resultados obtidos sobre circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, a dose, considera-se um número de factores pelo clínico assistente que incluem, mas sem ficarem limitadas a estas, espécie de mamífero, o seu tamanho, idade e estado geral da saúde; a doença específica envolvida; o grau de envolvimento ou a gravidade da doença; a resposta do paciente individual; o composto particular administrado; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem escolhido; o uso de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

É de esperar que uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (1) varia entre cerca de 0,1 miligrama por quilograma de peso do corpo por dia (mg/kg/dia) e cerca de 100 mg/kg/dia. É possível determinar as quantidades preferidas por um especialista na matéria.

Ao efectuar o tratamento de um paciente afligido com doenças e condições mediadas pela taquiquinina descritas anteriormente, pode administrar-se um composto de fórmula geral (1) em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível em uma quantidade eficaz, incluindo as vias oral, inalação, parentérica e tópica. Por exemplo, pode administrar-se os compostos de fórmula geral (1) oralmente, por inalação ou um aerossol ou pó seco, por via subcutânea, intramuscular, intravenosa, intranasal, rectal, transdérmica, tópica e similares.

238

Prefere-se geralmente a administração oral ou por inalação para o tratamento de doenças e condições respiratórias, por exemplo asma, bronquite e tosse. O especialista na técnica de preparação de formulações pode escolher facilmente a forma apropriada e um modo de administração na dependência das características particulares do composto escolhido, da doença ou da condição a ser tratada, do estágio da doença ou condição e de outras circunstâncias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edição, Mack Publishing Co. (1990)).

Os compostos de acordo com a presente invenção pode ser administrados isoladamente ou sob a forma de uma composição farmacêutica em combinação com veículos ou excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, cuja proporção e natureza é determinada pela solubilidade e propriedades químicas do composto escolhido, a via de administração escolhida e a prática farmacêutica convencional. Os compostos de acordo com a presente invenção, embora eficazes em si mesmos, podem ser formulados e administrados sob a forma dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, tais como sais de adição de ácido ou sais de adição de base, para finalidades de estabilidade, conveniência de cristalização, solubilidade aumentada e similares.

De acordo com uma outra forma de realização, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico de um composto de fórmula geral (I) em mistura ou de outro modo em associação com um ou mais veículos ou excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Prepara-se as composições farmacêuticas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica. Os veículos ou excipientes podem ser um material sólido,

semi-sólido ou líquido que pode servir como veículo ou meio para o ingrediente activo. Os veículos ou excipientes apropriados são bem conhecidos na especialidade. A composição farmacêutica pode ser adaptada para uso oral, inalação, parentérico ou tópico e pode ser administrada ao paciente sob a forma de comprimidos, cápsulas, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções, suspensões ou similares.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Eles podem ser encerrados em cápsulas de gelatina dura ou submetidos a compressão para se obter comprimidos. Para a finalidade de administração terapêutica por via oral, pode incorporar-se os compostos de fórmula geral (1) com excipientes e usar-se sob a forma de comprimidos, trosscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas, gomas de mascar e similares. Estas preparações devem conter pelo menos 4% do composto de fórmula geral (1), o ingrediente activo, mas podem variar na dependência na forma particular e podem encontrar-se convenientemente compreendidas entre 4% e cerca de 70% do peso da unidade. A quantidade do ingrediente activo presente nas composições é tal que se obterá uma forma de dosagem unitária apropriada para a administração.

Os comprimidos, as pastilhas, as cápsulas, trosscos e similares podem também conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: ligantes tais como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; excipientes tais como amido ou lactose, agentes desintegrantes tais como ácido algínico, Primogel, amido de milho e similares; lubrificantes tais como estearato de magnésio ou Sterotex; agentes de deslizamento tais como dióxido de silício coloidal; e podem adicionar-se agentes edulcorantes tais como sacarose ou sacarina ou um agente aromatizante tal como

238

hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma de dosagem unitária for uma cápsula, ela pode conter, além dos materiais do tipo anterior, um veículo líquido tal como o polietileno-glicol ou um óleo gordo. Outras formas unitárias de dosagem podem conter outros diversos materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, como revestimentos. Assim, os comprimidos ou as pastilhas podem ser revestidos com açúcar, shellac ou outros agentes de revestimento entérico. Um xarope pode conter, além dos presentes compostos, sacarose como um agente edulcorante e determinados conservantes, e agentes de coloração e aromas. Os materiais utilizados na preparação dessas diversas composições devem ser farmacologicamente puros e não tóxicos nas quantidades utilizadas.

Para a finalidade da administração terapêutica parentérica, pode incorporar-se os compostos de acordo com a presente invenção em uma solução ou suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% de um composto de acordo com a presente invenção, mas pode variar entre 0,1% e cerca de 50% do seu peso. A quantidade do ingrediente activo presente em tais composições é tal que se obtém uma dosagem apropriada. As composições e as preparações preferidas são susceptíveis de ser determinadas por um especialista na matéria.

As soluções ou suspensões podem incluir igualmente um ou mais dos adjuvantes seguintes: diluentes estéreis tais como água para injeção, soro fisiológico, óleos fixos, polietileno-glicóis, glicerina, propileno-glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metil-parabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etileno-diaminotetraacético; tampões tais como acetatos,

258

citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento da toxicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. Pode encerrar-se a preparação parentérica em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou de plástico.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser administrados por inalação, tais como por aerossol ou pó seco. A distribuição pode ser feita através de um gás liquefeito ou comprimido ou por um sistema de bomba apropriado que distribui os compostos de acordo com a presente invenção ou uma sua formulação. As formulações para administração por inalação dos compostos de fórmula geral (1) podem ser distribuídas em sistemas de fase única, bifásica ou trifásica. Encontra-se disponível uma variedade de sistemas para a administração por aerossol dos compostos de fórmula geral (1). Prepara-se as formulações de pó seco quer mediante granulação ou moagem dos compostos de fórmula geral (1) até a uma tamanho de partícula apropriado ou mediante mistura do composto granulado ou moído de fórmula geral (1) com um material veicular apropriado, tal como lactose e similares. A distribuição por inalação inclui o recipiente necessário, os activadores, as válvulas, os subrecipientes e similares. O aerossol preferido e as formulações de pó seco para a administração por inalação podem ser determinados por um especialista na matéria.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser administrados por via tópica e quando assim for o veículo pode compreender apropriadamente uma solução, uma pomada ou uma base de gel. A base, por exemplo, pode compreender um ou mais dos seguintes: petrolato, lanolina, polietileno-glicóis, cera de abelha, óleo mineral, diluentes tais como água e álcool e emulsionantes e agentes estabilizantes. As formulações tópicas podem conter uma

238

concentração do composto de fórmula geral (1) ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 10% p/v (peso por unidade de volume).

Pode avaliar-se os antagonistas do receptor da taquiquinina de acordo com a presente invenção através dos processos que se seguem.

EXEMPLO A

Antagonismo da ligação da taquiquinina iodada para os receptores NK₁ e NK₂ por antagonistas putativos

Um especialista na matéria pode determinar a afinidade *in vitro* do receptor NK₁ e do receptor NK₂ como segue. Avalia-se a afinidade do receptor NK₁ de antagonistas da taquiquinina em pulmões de cobaias (Keystone Biologicals, Cleveland, OH) e avalia-se a afinidade para o receptor NK₂ em células HSKR-1 (que são fibroblastos 3T3 de murgancho que exprimem o receptor jejunal humano NK₂). Homogeneiza-se os tecidos ou as células com um Polytron em 15 volumes de tampão 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4, 4°C) e centrifuga-se. Volta a suspender-se o grânulo em tampão de Tris-HCl e centrifuga-se; lava-se duas vezes o grânulo mediante resuspensão. Volta a suspender-se o grânulo final para uma concentração de 40 mg/ml para os tecidos e 20 mg/ml para as células em tampão de incubação e mantém-se à temperatura ambiente durante pelo menos 15 minutos antes da utilização. Inicia-se a ligação do receptor por adição de 250 µl de uma preparação de membrana em duplicado a 0,1 nM dos seguintes radioligandos: ¹²⁵I-Bolton Hunter Lys-3 substância P marcada e ¹²⁵I-iodohistidil-1-neuroquinina A; num volume final de 500 µl de tampão que contém 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4 à temperatura ambiente), 0,1% de albumina de soro bovino, 2 mM de cloreto de magnésio, 40 µg/ml de

ZS

bacitracina, 4 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina e quimostatina, 10 μM de tiorfano e diversas doses de antagonistas putativos da taquiquina. Realiza-se as incubações à temperatura ambiente durante 90 minutos (ensaios do receptor NK_1) ou 2 horas (ensaio do receptor NK_2); termina-se a ligação pela adição de tampão de 50 mM de Tris-HCl (pH 7,4, 4°C) e filtração sobre vazio através de filtros GF/B previamente embebidos com 0,1% de polietilenoimina (ensaios do receptor NK_1) ou 0,5% de albumina de soro bovino (ensaio do receptor NK_2). Quantifica-se a radioactividade ligada no filtro num contador de gama. Define-se a ligação não específica como a ligação na presença de 1 μM de substância P ou neuroquinina A. Calcula-se a ligação específica mediante subtração da ligação não específica da ligação total. A competição da ligação de SP iodado ou NKA por compostos em estudo ou padrões é expressa como uma percentagem desta ligação máxima. Gera-se valores de CI_{50} (concentração necessária para inibir de 50% a ligação do receptor) para cada um dos compostos em estudo mediante regressão não linear utilizando uma curva iterativa com um programa estabelecido (GraphPAD Inplot, San Diego, CA).

EXEMPLO B

Antagonismo da modificação do fosfatidilinositol (PI) induzida por taquiquina *in vitro* por antagonistas putativos

Um especialista na matéria pode determinar a potência do antagonismo do receptor NK_1 e do receptor NK_2 *in vitro* como segue. Mede-se a acumulação de fosfatidilinositol mediado pela taquiquina, (PI, fosfato de inositol) em células UC11 ou SKLKB82#3 na presença e na ausência de antagonistas dos receptores NK_1 ou NK_2 , respectivamente. Incuba-se os tecidos em tampão de Krebs-Henseleit à temperatura de 37°C com passagem de gás constituído por 95% de oxigénio - 5% de

238

dióxido de carbono. Incuba-se então os tecidos com tampão fresco que contém 100 μCi de myo-[2- $^3\text{H}(\text{N})$]inositol a 37°C durante 60 minutos com gaseamento suave. Após lavagem duas vezes em 5 ml de tampão à temperatura ambiente que contém 10 mM de cloreto de lítio, incuba-se os tecidos durante 30 minutos à temperatura ambiente com uma modificação do tampão aos 15 minutos. Elimina-se o tampão e adiciona-se tampão de Krebs-Henseleit (que contém 40 $\mu\text{g/ml}$ bacitracina, 4 $\mu\text{g/ml}$ cada de leupeptina e quimostatina, 0,1% de albumina de soro bovino e 10 μM de tiorfano e 10 mM de cloreto de lítio) incluindo o composto em estudo. Decorridos 15 minutos, adiciona-se SP às células UC11 ou NKA às células SKLKB82#3 para várias concentrações de modo a iniciar a reacção. Após incubação durante 60 minutos à temperatura ambiente determina-se a reacção pela a adição de 930 μl de clorofórmio: metanol (1:2 em volume) a cada tubo, seguida por 310 μl de clorofórmio e 310 μl de água duvidosamente destilada. Submete-se as amostras a um ciclone, centrifuga-se e adiciona-se 0,9 mL da fase aquosa (topo) a 2 ml de água duvidosamente destilada. Submete-se a mistura ciclónica rega-se numa coluna permutadora 50% de Bio-Rad AG 1-X8 (forma formato, 100-200 malhas) (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Lava-se as colunas, por ordem, com: 1) 10 mL de água duvidosamente destilada, 2) 5 ml de 5 mM de tetraborato de sódio/60 formato de sódio, e 3) 5 ml de formato de amónio 1 M/0,1 de ácido fórmico 0,1 M. Isola-se a terceira eluição e conta-se 1 ml em 7 ml de fluido de cintilação. Remove-se uma alíquota de 50 μl da fase orgânica (fundo), seca-se num frasco de cintilação e conta-se em 7 ml de fluido de cintilação.

Calcula-se a razão de DPM na alíquota da fase aquosa (total de fosfatos de

ZS

inositol) para o DPM na alíquota de 50 μ l de fase orgânica ($[^3\text{H}]$ inositol total incorporado) para cada amostra. Exprime-se os resultados como uma percentagem de acumulação induzida de agonista de fosfatos de $[^3\text{H}]$ -inositol relativamente a níveis basais. As razões na presença do composto em estudo e/ou são comparadas com as razões para as amostras testemunhas (isto é, sem agonista de estimulação).

Constrói-se gráficos de dose-resposta e determina-se a capacidade dos compostos em estudo para inibir a mudança de fosfatidiniinositol induzido pela taquiquinina com o auxílio do programa de computador. Exprime-se os resultados como uma percentagem da estimulação da acumulação total de fosfato de inositol em relação aos níveis basais e normaliza-se para a resposta máxima produzida pela taquiquinina. Realiza-se uma análise de Schild utilizando curvas de dose-resposta para se obter um valor indicativo da força de um antagonista competitivo e exprime-se como a pA_2 , que é logaritmo negativo da concentração molar de antagonista que reduz o efeito de uma dose antagonista para metade da esperada para a dose de antagonista. Quando a inclinação das linhas obtidas por uma análise de não for significativamente diferente da obtida pelo composto de fórmula geral (1) o composto encontra-se a actuar como um antagonista competitivo.

EXEMPLO C

Avaliação do antagonismo de NK_1 *in vivo*

Um especialista na matéria pode determinar também que os compostos de acordo com a presente invenção são antagonistas do receptor NK_1 *in vivo* por avaliação da capacidade do composto para inibir o extravasamento da proteína do plasma induzida pela substância P na traqueia de cobaias. Avalia-se o vazamento de proteína induzida pela substância P através das veinulas post-capilares mediante

238

medição da acumulação do corante de Evans Blue na traqueia de cobaias. Anestesia-se os animais com pentobarbital e em seguida injecta-se com corante de Evans Blue (20 mg/kg, i.v., preparado em uma solução de cloreto de sódio a 0,9%). Um minuto após a administração do corante, administra-se o antagonista (i.v.) seguido pela substância P (1,0 nmole/kg, i.v.) e, decorridos 5 minutos, remove-se o excesso de corante da circulação por perfusão transcardíaca com 50 ml de uma solução de cloreto de sódio a 0,9%. Remove-se a traqueia e os brônquios primários, regista-se em seguida em seco e pesa-se.

Regista-se a quantificação do corante espectrofotometricamente (620 nm) após a extracção dos tecidos em formamida durante 24 horas à temperatura de 50°C. Subtrai-se os valores dos valores de base (corante apenas, ausência de antagonista). Calcula-se a DE₅₀ (dose de composto que inibe o extravasamento da proteína de plasma induzido pela substância P de 50%) a partir de análise de regressão linear.

EXEMPLO D

Avaliação do antagonismo de NK₂ *in vivo*

Um especialista na matéria pode determinar também que os compostos de acordo com a presente invenção são antagonistas do receptor NK₂ *in vivo* por avaliação da capacidade do composto para inibir a broncoconstricção produzida por um agonista selectivo do receptor NK₂, [β -Ala⁸]NKA 4-10 em cobaias. Anestesia-se os animais com uretano e canubam-se então através da veia jugular, da artéria carótida e da traqueia. Liga-se a cânula carótida a um transdutor de pressão t Statham para medir a tensão arterial e utiliza-se o cateter colocado na veia jugular para administrar os compostos em estudo. Insere-se a cânula da traqueia num ligador T. Liga-se um braço do ligador T a uma bomba respiratória enquanto se liga o outro

238

braço a um outro transdutor de pressão. Ajusta-se a bomba respiratória de modo a distribuir 64 impulsos por minuto e o volume de ar fornecido é tal que a pressão de insuflação é igual a 10 cm de água. Deixa-se que os animais se aclimatem durante cerca de 15 minutos até se obter uma respiração e uma pressão arterial estáveis. Administra-se os antagonistas ou o veículo putativo da taquiquinina i.v. e lava-se a linha com água. Geram-se então curvas de dose-resposta para o receptor do antagonista selectivo do receptor NK₂, [β -Ala⁸]NKA 4-10, para doses compreendidas entre 3-10 nmole/kg, i.v. Infere-se que a broncoconstricção a partir do aumento da dose-dependência em pressão de insuflação pulmonar que ocorre como resposta aos antagonistas. Infere-se o antagonismo dos compostos em estudo a partir de um desvio na curva agonista de dose-resposta para direita e pela supressão da pressão máxima de insuflação produzida na resposta por [β -Ala⁸]NKA 4-10.

EXEMPLO E

Avaliação do antagonismo de NK₁ e NK₂ *in vivo*

Um especialista na matéria pode determinar também que os compostos de acordo com a presente invenção são antagonistas do receptor NK₂ *in vivo* por avaliação da capacidade dos compostos para inibir os efeitos respiratórios induzidos pela capsaïcina, que se sabe libertar tanto SP e NKA a partir dos nervos sensoriais das vias aéreas. Realiza-se o antagonismo dos efeitos respiratórios induzidos pela capsaïcina em cobaias conscientes pela maneira seguinte. Realizam-se experiências *in vivo* utilizando cobaias machos Dunkin Hartley (250-350 g). Seguem-se as alterações dos padrões de respiração consciente em quatro animais utilizando simultaneamente uma pletismografia de corpo completo modificado consiste em quatro pequenas caixas de plexiglass ligadas cada uma à caixa de referência através

238

de transdutores de pressão diferenciais Validyne DP 45-16. Equipa-se as 4 caixas com uma linha de fornecimento de ar (também utilizada para a distribuição da aerossol) e uma linha de saída do ar. As linhas de fornecimento e de saída têm o mesmo comprimento e um mesmo furo estreito e provêm de uma câmara de fornecimento comum e são ventiladas para uma câmara de escape comum. Utiliza-se este sistema para garantir que as flutuações no fornecimento de ar e de pressão atmosférica se mantêm em fase e são eliminadas a partir do sinal líquido pelos transdutores diferenciais de pressão. Digitaliza-se os sinais análogos de pressão através de um painel de Data Translation DT2821 A a D. Recolhe-se os dados com uma velocidade de 100 amostras/segundo/animal. Analisa-se cada ciclo de mudança de pressão utilizando os parâmetros seguintes: inclinação ascendente e descendente determinada entre pressões mínima e máxima, a razão de inclinação da elevação em relação à descida, e a grandeza da alteração entre a pressão inicial e a pressão de pico ciclo. Utilizando estes valores (e observando os animais) caracteriza-se os ciclos de pressão em respirações normais, exalações forçadas (aparentes por elevação abdominal), acontecimentos respiratórios significativos (SREs; habitualmente toses, menos frequentemente fungadelas ou ofegos que são caracterizados por aumentos de pressão de transientes, extremamente grandes, que se distinguem do ruído) e movimento/ruído com um PCAT 286 que funciona com um sistema de operação System V UNIX. Define-se a dispneia como um aumento sustentado significativo da pressão pletismográfica que se encontra associado com um desvio observável para a respiração laborada no animal.

Durante o curso de uma experiência típica em que se examina ao carácter de resposta das vias respiratórias aos diversos agentes broncoconstrictores, mede-se os

ZS


aerossóis durante 19 minutos (0,33 ml/min) utilizando o nebulizador ultra-sónico DeVilbiss Ultraneb e segue-se os animais durante este tempo. Antes da nebulização, recolhe-se 1 minuto da respiração em repouso para estabelecer uma pressão de base. Em experiências preliminares, avalia-se as diversas concentrações de capsaicina e a concentração de 0,001% escolhida que maximiza o número de animais que exibem dispneia mas minimiza a gravidade da resposta. Administra-se antagonistas putativos da taquiquinina (i.v.) 20 minutos antes do início da exposição ao aerossol ou por via oral 1 hora antes do início da exposição ao aerossol.

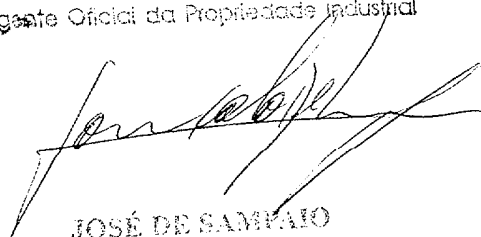
A ligação do receptor de taquiquinina (valores de CI_{50}) para os compostos representativos de acordo com a presente invenção encontra-se ilustrada no Quadro 1. Determinou-se os valores do Quadro 1 pelo processo de acordo com o presente Exemplo A e representam a média de diversas experiências, excepto quando indicado. Vários dos compostos apresentados exibem uma elevada afinidade para ambos os receptores NK_1 e NK_2 .

Quadro 1

| Exemplo Número | Ligação do Receptor da Taquiquina | |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | NK ₁ CI ₅₀ (nM) | NK ₂ CI ₅₀ (nM) |
| 5,5 | 6,38 | 2,50 |
| 6,1 | 16,1 | 14,7 |
| 8,3,1 | 7,70 | 2,41 |
| 9,2 | 5,63 | 3,13 |
| 10,4 | 8,42 | 51,8 |
| 11,1 | 10,5 | 70,7 |
| 13,3 | 5,63 | 3,13 |
| 14,1 | 4,32 | 4,51 |
| 15,2 | 14,0 | 17,4 |
| 21,1 | 10,4 | 2,28 |
| 22,1 | 4,05 | 6,29 |
| 23,8 | 8,41 | 11,88 |
| 25,2 | 14,4 | 6,5 |
| 26,1 | 9,9 | 5,7 |
| 27,3 | 9,1 | 2,34 |
| 28,2 | 19,6 | 3,73 |
| 29,2 | 11,9 | 3,21 |
| 30,2 | 3,4 | 3,6 |
| 31,2 | 11,7 | 9,1 |
| 32,2 | 21,25 | 13,93 |
| 33,2 | 3,95 | 2,43 |
| 35,2 | 14,7 | 11,7 |
| 36,1 | 2,68 | 2,32 |
| 37,2 | 2,09 | 0,90 |
| 38,2 | 7,82 | 4,3 |

Lisboa, 20 de Novembro de 2001


 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

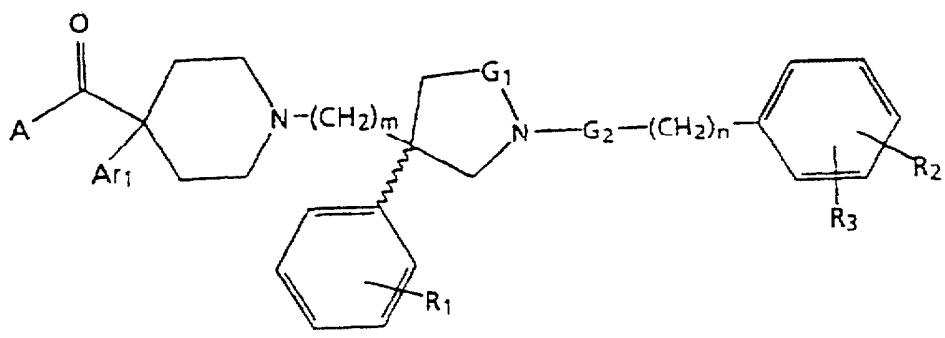


JOSÉ DE SAMPAIO
 A.G.P.I.
 Rua do Salitre, 195, c/o-Drt.
 1269-063 LISBOA

238

Reivindicações

1. Composto de fórmula geral



na qual

o símbolo G_1 representa um grupo CH_2 ou $C(O)$;

o símbolo G_2 representa um grupo CH_2 ou $C(O)$;

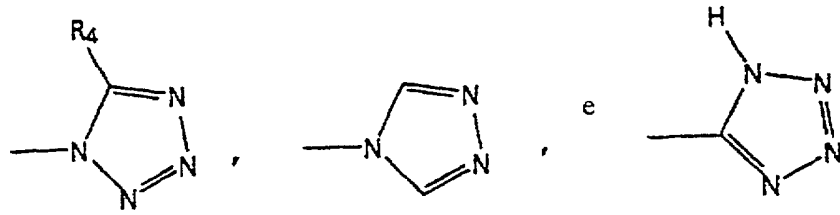
o símbolo m representa o número 2 ou 3;

o símbolo n representa o número 0 ou 1;

o símbolo R_1 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo R_2 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e de halogéneo ou grupos ciano, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

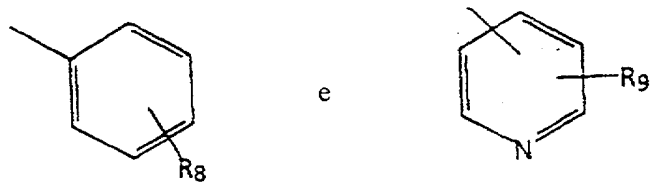
o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou o radical escolhido de entre o grupo que consiste em



em que

o símbolo R_4 é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_1-C_4 e $-CF_3$;

o símbolo Ar_1 representa um radical escolhido de entre o grupo que consiste em



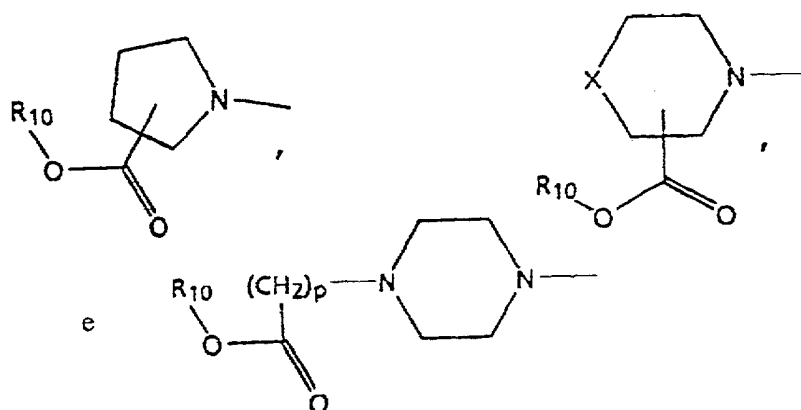
em que

o símbolo R_8 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo R_9 representa 1 a 2 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo A representa um radical escolhido de entre o grupo que consiste em

288



em que

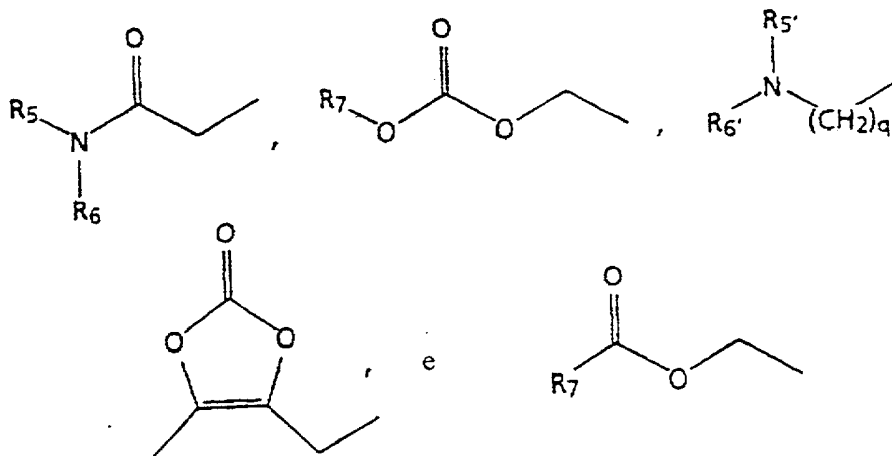
o símbolo p representa o número 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo X representa um grupo $-O-$, $-S(O)_k$ ou $-CH_2-$;

em que o símbolo k representa o número 0, 1 ou 2;

o símbolo R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6

ou um radical escolhido de entre o grupo que consiste em



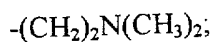
em que

o símbolo q representa o número 2 ou 3;

o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C_1-C_4 ou $-(CH_2)_2OH$;

o símbolo R_6 representa um grupo alquilo C_1-C_4 , $-(CH_2)_2OH$ ou

238



o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C_1-C_4 ;

o símbolo R_6 representa um grupo alquilo C_1-C_4 ;

o símbolo R_7 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ;

com a condição de quando o símbolo G_1 representa um grupo de fórmula $-\text{C}(\text{O})-$

então o símbolo G_2 representa um grupo de fórmula $-\text{CH}_2-$;

com a condição ainda de quando o símbolo G_2 representa um grupo de fórmula

$-\text{C}(\text{O})-$ então o símbolo G_1 representa um grupo de fórmula $-\text{CH}_2-$;

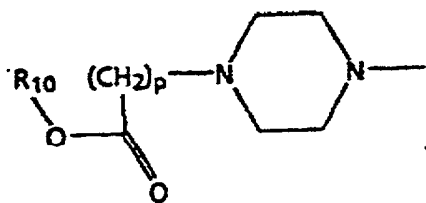
os seus estereoisómeros e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de o símbolo n representar o número 2.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de o símbolo m representar o número 0.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de o símbolo G_1 representar um grupo $-\text{CH}_2-$ e o símbolo G_2 representar um grupo $-\text{C}(\text{O})-$.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de o símbolo A representar um radical de fórmula geral



na qual o símbolo p representa o número 1 e o símbolo R_{10} é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e um grupo alquilo C_1-C_6 .

238

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de o símbolo R_{10} representar um átomo de hidrogénio.
7. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de o símbolo R_{10} representar um grupo etilo.
8. Composto de acordo com a reivindicação 1 que é escolhido de entre:
- (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((R)-ou (S)-2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,
- (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((R)-ou (S)-2-carboxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,
- (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-(((R)-ou (S)-2-carbometoxipirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,
- (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-pirid-3-il-((4-carboetoximetilpirrolidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,
- (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-pirid-3-il-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,
- (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

258

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)-benzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipiperidin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura, sal do ácido oxálico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido clorídrico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido maleico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

238

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido cítrico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido metano-sulfônico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido 2-hidroxietano-sulfônico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido bromídrico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido tartárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido etano-sulfônico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido (1R)-(-)-canfora-sulfônico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido clorídrico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoximetilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-difluorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((2-carboetoximorfolin-4-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxietilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido clorídrico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboetoxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carboxipropilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

258

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(etoxicarboniloxi-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(etoxicarboniloxi-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(t-butilcarboniloxi-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(t-butil-carboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-dietilcarboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(metilcarboniloxi-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(metilcarboniloxi-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

238

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(propilcarboniloxi-
metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pir-
rolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-
carbo-(propilcarboniloximetoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidina)-etil)-
-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N,N-di-(2-hidroxi-
etil)-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-
-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-
carbo-(N,N-di-(2-hidroxi-
etil)-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxami-
do)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(N-metil-N-(2-di-
metilaminoetil))-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-
-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura,

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-
carbo-(N-metil-N-(2-dimetilaminoetil))-carboxamidometoxi)-metilpiperazin-1-il)-
-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua
mistura,

(R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-
-dioxol-4-il)-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-
diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura, e

sal do ácido fumárico de (R)- ou (S)-1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-3-(2-(4-fenil-4-((4-carbo-(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metoxi)-metilpiperazin-1-il)-carboxamido)-piperidin-1-il)-etil)-3-(3,4-diclorofenil)-pirrolidina ou uma sua mistura.

9. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8 e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

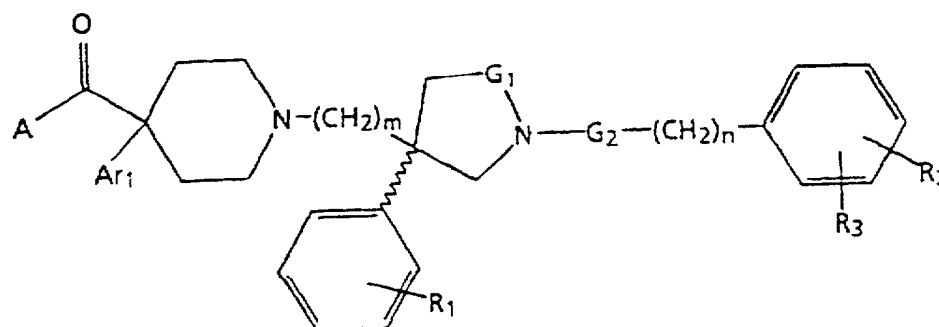
10. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, eventualmente em combinação com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da asma.

11. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, eventualmente em combinação com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da tosse.

12. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, eventualmente em combinação com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da bronquite.

13. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, para utilização como medicamento.

14. Processo para a preparação de um composto de fórmula geral



na qual

o símbolo G_1 representa um grupo CH_2 ou $C(O)$;

o símbolo G_2 representa um grupo CH_2 ou $C(O)$;

o símbolo m representa o número 2 ou 3;

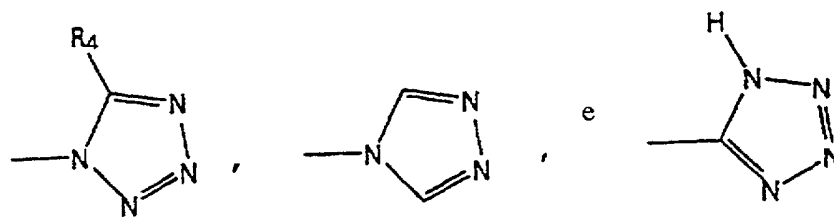
o símbolo n representa o número 0 ou 1;

o símbolo R_1 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo R_2 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e de halogéneo ou grupos ciano, $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio ou o radical escolhido de entre o grupo que consiste em

288



em que

o símbolo R_4 é escolhido de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio e grupos alquilo C_1-C_4 e $-CF_3$;

o símbolo Ar_1 representa um radical escolhido de entre o grupo que consiste

em



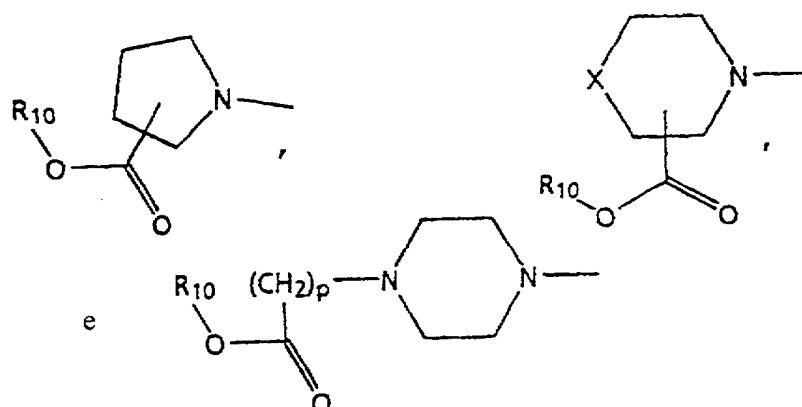
em que

o símbolo R_8 representa 1 a 3 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos $-CF_3$, alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo R_9 representa 1 a 2 substituintes escolhidos, cada um deles, independentemente, de entre o grupo que consiste em átomos de hidrogénio ou de halogéneo ou grupos alquilo C_1-C_6 e alcoxi C_1-C_6 ;

o símbolo A representa um radical escolhido de entre o grupo que consiste

em



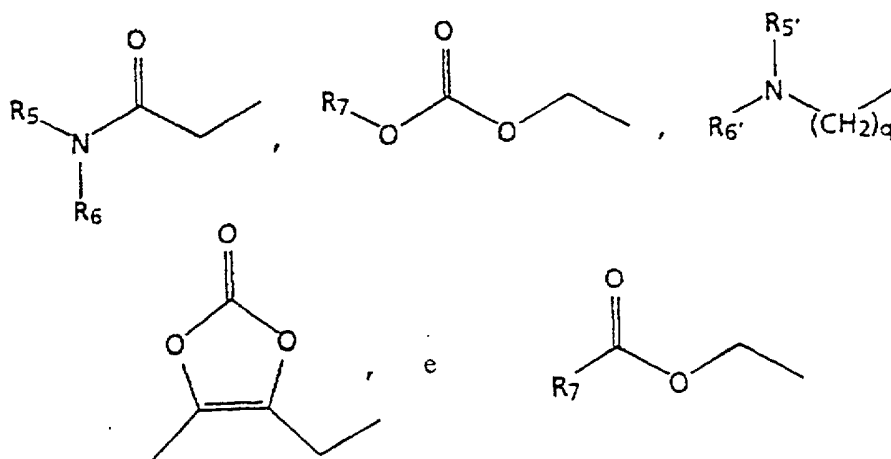
em que

o símbolo p representa o número 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo X representa um grupo $-O-$, $-S(O)_k$ ou $-CH_2-$;

em que o símbolo k representa o número 0, 1 ou 2;

o símbolo R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_1-C_6 ou um radical escolhido de entre o grupo que consiste em



em que

o símbolo q representa o número 2 ou 3;

o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C_1-C_4 ou $-(CH_2)_2OH$;

238

o símbolo R_6 representa um grupo alquilo C_1-C_4 , $-(CH_2)_2OH$ ou $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$;

o símbolo R_5 representa um grupo alquilo C_1-C_4 ;

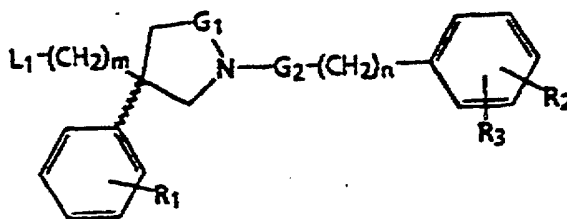
o símbolo R_6 representa um grupo alquilo C_1-C_4 ;

o símbolo R_7 representa um grupo alquilo C_1-C_6 ;

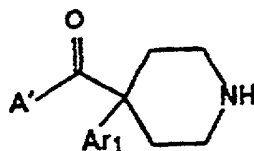
com a condição de quando o símbolo G_1 representa um grupo de fórmula $-C(O)-$ então o símbolo G_2 representa um grupo de fórmula $-CH_2-$;

e com a condição ainda de quando o símbolo G_2 representa um grupo de fórmula $-C(O)-$ então o símbolo G_1 representa um grupo de fórmula $-CH_2-$;

e os seus estereoisómeros e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



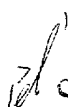
na qual os símbolos m , n , G_1 , G_2 , R_1 , R_2 e R_3 têm os significados definidos antes e o símbolo L_1 representa um grupo eliminável escolhido de entre o grupo que consiste em cloro, bromo, iodo, mesilato e tosilato, com um composto de fórmula geral

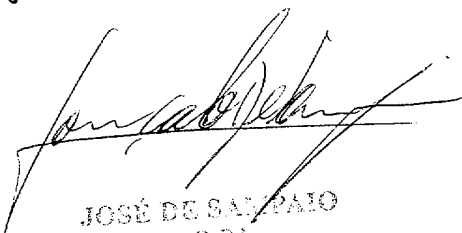


na qual o símbolo Ar_1 tem os significados definidos antes e o símbolo A' representa A tal como desejado no produto final de fórmula geral (1), dá origem após desprotecção a A tal como desejado no produto final de fórmula geral (1), ou dá

origem após amidagem a A tal como desejado no produto final de fórmula geral (1), desprotecção ou amidagem eventuais, e formação opcional de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 20 de Novembro de 2001

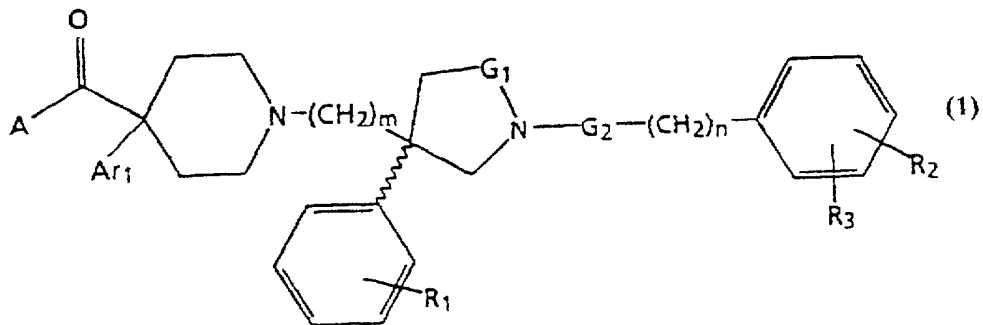
 O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SÁ PAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 125, 1.º-Dto.
1259-065 LISBOA

Resumo

“Novos derivados de carboxamidas cíclicas substituídos por radicais carboxi”



A presente invenção diz respeito a novos derivados de carboxamidas cíclicas substituídos por radicais carboxi de fórmula geral (1), aos seus estereoisómeros e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e à sua utilização como antagonistas do receptor da taquiquinina. Tais antagonistas são úteis no tratamento de doenças mediadas pela taquiquinina e condições descritas na presente memória descritiva incluindo: asma, tosse e bronquite.

Lisboa, 20 de Novembro de 2001

2
126 Agente Oficial da Propriedade Industrial

[Handwritten Signature]

JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua de Salitre, 175 - 4º-Drt.
1200-905 LISBOA